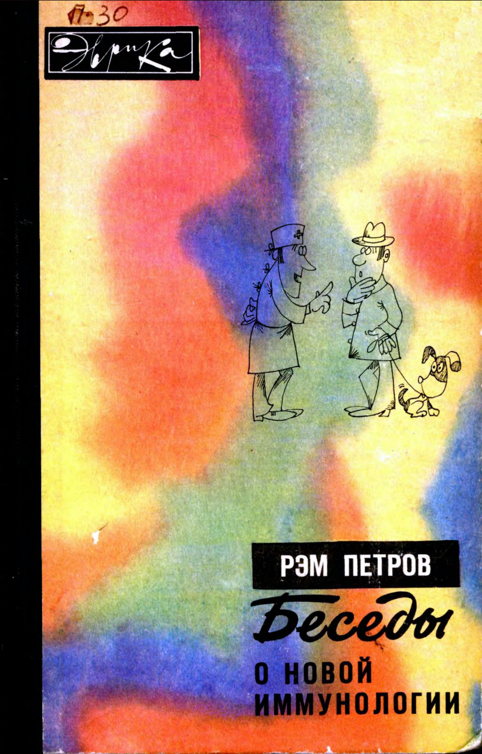


РЭМ ПЕТРОВ Беседы О НОВОЙ ИММУНОЛОГИИ

РЭМ ПЕТРОВ

Памяти отца — писателя
Виктора Петрова
посвящаю

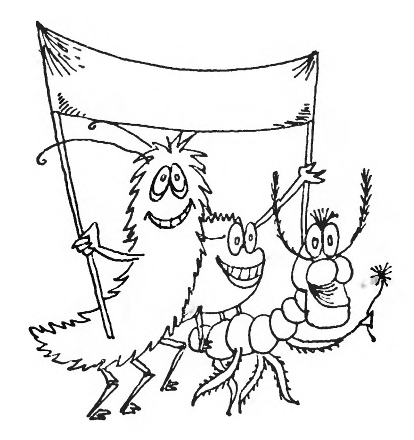
МОСКВА
«МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ»
1976

616М
П30

Художник К. МОШКИН

П $\frac{70300-194}{078(02)-76}$ 061—76

ИММУНОЛОГИЯ СТАРАЯ — ИММУНОЛОГИЯ НОВАЯ



— Странное сочетание слов: новая иммунология. И можно ли вообще так говорить: «новая физика», «новая математика»?

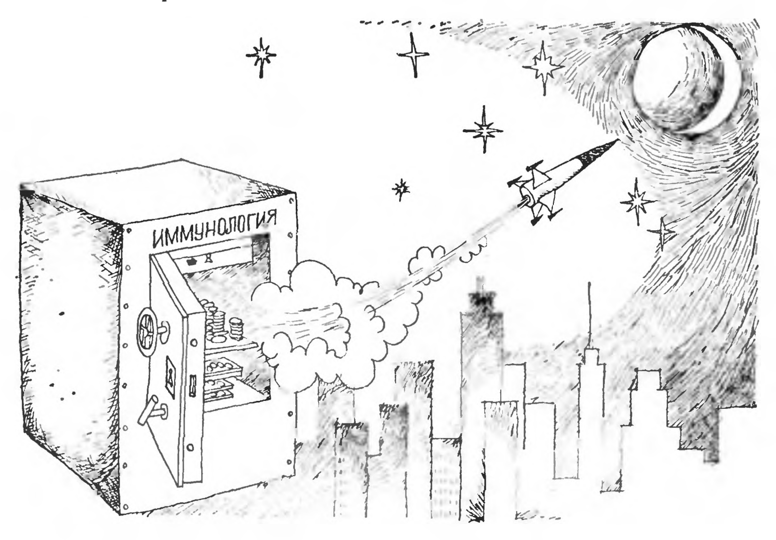
— Можно или нельзя — понятия относительные. Вам кажется, что нельзя, а один из старейших международных журналов, «Nature», то есть «Природа», вот уже больше десяти лет выходит с подзаголовком «Новая биология». Так что незачем спорить о правомерности словосочетаний: новая иммунология или новая биология. Это уже жизнь.

— Но если есть новая, значит, существует и старая иммунология, ненужная, выброшенная за борт развитием науки.

— Почему же ненужная и выброшенная? Крайне нужная, обогащенная и по-новому понятая, она стала еще более ценной.

Такие или почти такие диалоги приходилось слышать не раз. И самому в них участвовать. Не могу понять почему, но факт остается фактом: многие исследователи, работающие в области классической иммунологии и занимающиеся созданием вакцин против тех или иных заразных болезней, обижаются, когда в их присутствии говорят о новой иммунологии. Как будто бы зачеркивают их науку.

Это неверно!



Новая иммунология выросла из классической, из той, которая изготовила прививки против оспы, бешенства, сибирской язвы и так далее. Из той, которая уже принесла человечеству золотые яблоки, а новая еще только обещает.

Примеры ликвидации с помощью вакцин таких страшных инфекций прошлого века, какими были оспа, сибирская язва, чума, столь часто приводятся в качестве триумфов иммунологии, что уже перестали производить впечатление. Этих инфекций давно нет. Стоит ли о них говорить? Нужны новые примеры.

Есть и новые...

Откроем книгу Оганеса Вагаршаковича Барояна «Итоги полувековой борьбы с инфекциями в СССР». В 1955—1956 годах была передана в практику достаточно эффективная вакцина против коклюша и дифтерии. В то время ежегодно дифтерией заболевало не менее 150 тысяч детей. За 10 лет прививок болезнь полностью ликвидирована. Коклюшем заболевало по 700—800 тысяч детей ежегодно. За тот же период времени коклюша практически не стало.

Полиомиелит...

В 1959—1960 годах в Советском Союзе иммунизировали всех детей. Уже к 1961 году число заболеваний упало с 22 тысяч до 4000. В 1963 году заболело всего 1000 человек, а к 1967 году полиомиелит был ликвидирован. Спасены от смерти или тяжелейших пожизненных параличей более 20 тысяч детей ежегодно. 100 тысяч за пять лет!

Впрочем, наиболее впечатляющие расчеты приводит Бернард Цинадер — канадский иммунолог, многолетний президент Всемирного общества иммунологов. Они касаются Соединенных Штатов Америки. С некоторой долей американского цинизма Цинадер все переводит на доллары.

Национальный доход, который получает страна от среднего американца, равен 226 тысячам долларов, от одной американки — 45 тысяч. В случае смерти мальчика или девочки они не принесут этого дохода. В случаях несмертельного исхода полиомиелита даже парализованные люди смогут работать, но не более чем с 50-процентной эффективностью. Работоспособность инвалидов средней степени принята при расчетах за 75 процентов, а легкой — за 90.

И вот что получилось.

За период 1955—1961 годы (а в США вакцинация началась на год позже, чем у нас) полиомиелитом заболели 154 тысячи человек. Из них 12 500 умерли, 36 400 получили тяжелую степень инвалидности из-за неизлечимых параличей, 58 100 — среднюю степень. 32 700 — легкую. Только 14 300 выздоровели полностью.

Потеря национального дохода составила 6,4 миллиарда долларов. Да еще 300 миллионов стоило лечение больных и содержание инвалидов. Итого 6,7 миллиарда.

Стоимость вакцинации, включая цену вакцины, зарплату врачей и администрации, а также всю исследовательскую работу по созданию препарата, составила 0,65 миллиарда долларов. Даже если из 6,7 миллиарда вычесть 0,65, то все равно каждые 6 лет иммунология дает стране более 6 миллиардов долларов. По 1 миллиарду в год! Только за счет ликвидации полиомиелита.

Программа «Аполлон», закончившаяся высадкой людей на Луну, стоила 25 миллиардов долларов. Иммунология могла бы оплатить расходы.

Этот расчет Цинадер приводит в учебнике иммунологии, чтобы не забывали, как много дала эта наука человечеству. А впереди еще вакцины против гриппа, инфекционной желтухи и многого другого. Я уверен, и против рака тоже.

— Если я правильно понял, старая иммунология — это прививки против заболеваний, вызываемых микробами и вирусами?

— Да, наука о невосприимчивости к инфекционным болезням. Так ее определил Илья Ильич Мечников в конце прошлого столетия.

— Но несколькими строчками выше упомянута прививка против рака. Это тоже старая иммунология?

— Нет, иммунология рака — раздел новой иммунологии. Раздел, который демонстрирует неразрывную связь наук.

Сегодня можно говорить о старой или новой иммунологии, не нарушая преемственной связи между ними. Чтобы разобраться, чем новая иммунология отличается от старой, необходимо вспомнить зарождение иммунологии.

Родники знания берут начало из практической деятельности человека. В древние и средние века человек

был несравнимо более зависим от стихийных сил природы, нежели сегодня. И основным бичом человечества вплоть до не столь далекого XIX века были эпидемии. Чума, холера, оспа бушевали на планете, унося больше человеческих жизней, чем самые опустошительные нашествия скифов, гуннов или татар. И практика подсказала человеку, как бороться против эпидемий.

Показательна, например, история победы человека над оспой. Китайцы утверждают, что способ предохранения от оспы известен им с начала XI века. Они вводили

в ноздри здоровым людям оспенные струпья больных. Так же предохраняли себя сиамцы. Приблизительно в то же время в Персии оспенную прививку проводили в банях, где служители втирали купающимся в разрезы кожи оспенный порошок из струпьев. В XVIII веке черкесы и грузины, желая сохранить красоту своих дочерей, делали им уколы в различные места кожи иголками, смоченными в жидкости из оспенных язв.

Задолго до рождения иммунологии как определенного научного направления было известно, что такими заболеваниями, как ветрянка, корь, свинка, дети болеют только один раз. Чисто практический опыт указывал на то, что организм способен вырабатывать защитные свойства против инфекции, если ранее был контакт с ней.

Опыт накапливался и послужил предтечей экспериментальной иммунологии. Ее зарождение связано с именем английского врача Эдуарда Дженнера. На своей родине в Глучестершире Дженнер заметил, что люди, заражавшиеся ранее «коровьей» оспой, оказываются защищенными от «человеческой» оспы. Человек проницательный и образованный, Дженнер почувствовал в этом явлении рациональное начало и взялся за экспериментальную разработку метода борьбы с инфекцией.

В 1788 году он опубликовал свои исследования. Дженнер доказал, что заражение человека натуральной оспой после того, как ему была привита «коровья» оспа, не вызывает развития «черной заразы». После нападок и недоброжелательных актов со стороны скептиков и религиозно настроенных обывателей метод противооспенной прививки по Дженнеру был принят повсеместно. Им пользуются и сейчас. Состоит он в том, что на кожу наносят вирус «коровьей» оспы.

Крупнейший французский ученый XIX века Луи Пастер стоит у истоков теоретической иммунологии. Отправным положением Пастера, определившим все его успехи, было признание факта, что инфекционные заболевания вызываются микроорганизмами. Он смело обобщил это представление, доказав его справедливость для болезней пива, вина, шелковичных червей, животных, человека. Познав эту истину, ученый использовал виновников заболеваний в борьбе с самими заболеваниями.

Кому посчастливилось быть на юге Франции, тот, конечно, постарался посетить два маленьких городка. Один носит название Доль. Здесь родился Пастер, один из самых великих людей Франции. Родился в небольшом двухэтажном домике, который так тесно прижат к реке, что задняя дверь его и задние воротца двора открываются прямо на воду. С порога можно зачерпнуть воды или прополоскать белье. Веранда нависает над рекой. Посетителю кажется, будто он на корабле.

Второй городок носит название Арбуа. Сюда переселился Пастер после женитьбы, здесь он вел свои первые научные работы. Как говорят французы, Пастер трижды спас Францию. В Арбуа он ее спас в первый раз. Произошло это в 1865 году, когда Пастер открыл причины болезни пива и вина, разорявшей французских

виноградарей и пивоваров. Он научил их пастеризовать вино и пиво.

До сих под в Арбуа плодоносит большой, несколько гектаров, виноградник, принадлежавший Пастеру, вернее, его жене. Первое вино, подвергшееся пастеризации, было получено с этого участка. С тех пор прошло сто лет. Арбуа, как и Доль, привлекает к себе миллионы туристов. Они пьют прекрасное вино и чувствуют себя приобщенными к великому таинству, открытому Пастером. А современный владелец всех виноградников Арбуа Генри Мейер чтит память Пастера.

В 1973 году, когда ученые всего мира собрались во Франции, чтобы отметить 150-летие со дня рождения Пастера, Мейер устроил большой прием не столько в их честь, сколько в честь Пастера. Многие ученые получили звание почетных пэров города Арбуа. Это неофициальная пэрия, это пэрия во славу вина. У нее свой трехцветный флаг из трех полос — зеленой, желтой, красной, — трех символов: виноградная лоза, солнце, вино. Кусочек этого флага на дипломе почетного пэра. На такой же трехцветной ленте, надеваемой через плечо, тяжелая бронзовая медаль, утверждающая, что ты — пэр города Арбуа. На лицевой ее стороне — барельеф нимфы с виноградными гроздьями вместо волос, на оборотной — две руки с кубками и надпись «PAIRJE des vins d'ARBOJS».

Второй раз Пастер спас Францию, вернее французских шелководов, в 1868 году, когда обнаружил причину распространившихся по стране болезней шелковичных червей. В третий раз он спас животноводов, изготовив вакцину против сибирской язвы, уносившей ежегодно сотни тысяч коров, лошадей, овец, коз. Это произошло сразу после 1881 года, года рождения открытой им науки — иммунологии.

В 1881 году Пастер создал общий принцип разработки предохранительных прививок путем введения ослабленных микробов. Пастером и его сотрудниками были найдены методы предупредительной вакцинации не только против сибирской язвы, но и против куриной холеры, свиной краснухи, бешенства. Впоследствии были получены вакцины против многих других инфекций — чумы, холеры, полиомиелита и т. д.

Итак, к концу XIX столетия выяснилось главное: при помощи прививок ослабленными культурами возбу-

дителей инфекции можно создать иммунитет к определенному инфекционному заболеванию. Однако за счет каких механизмов создается иммунитет, что лежит в основе естественной и приобретенной невосприимчивости, не знали. Вскрыть механизмы иммунитета было суждено другим ученым.

Наука об иммунитете родилась из суровой жизненной необходимости — преодолеть инфекционные заболевания. Огромная армия исследователей направила свои силы на изучение механизмов невосприимчивости к инфекции, на познание того, как организм защищает себя. В связи с этим и определение иммунологии звучало приблизительно так: иммунология — наука о факторах и механизмах, обусловливающих невосприимчивость человека и животных к инфекционным микроорганизмам.

Более жизненно необходимое научное направление трудно найти. И все-таки процветание и долголетие любого научного направления возможны лишь в том случае, если оно не замкнулось одной задачей, а смогло расширить сферу своего влияния, проникнуть в смежные и даже довольно далеко отстоящие научные дисциплины.

Образно говоря, от того, насколько «инфекционность» одной науки и «восприимчивость» других соответствуют друг другу, зависит процветание конкретного научного направления.

Углубленное изучение механизмов иммунитета привело к объединению иммунологии с другими биологическими дисциплинами. Например, изучение строения антител (с их помощью организм расправляется с чужеродными пришельцами) породнило иммунологию с биохимией и молекулярной биологией. Возникла самостоятельная область иммунологии — иммунохимия. Исследование клеток, которые вырабатывают антитела и участвуют в иммунных реакциях, оказалось сопряженным с интересами цитологии и гистологии, морфологических дисциплин, изучающих строение клеток и тканей. Возникла иммуноморфология. Но главное: иммунология познакомилась и породнилась с генетикой, наукой о наследственности.

Казалось, все противоречит самой возможности участия наследственных механизмов в развитии иммунных реакций. Действительно, человек, переболевший оспой,

никогда повторно ею не заболевает. Он приобретает иммунитет на всю жизнь. Но его дети к этой болезни так же восприимчивы, как был он сам до заболевания. Все люди в детстве переболевают корью и становятся иммунными на всю жизнь. Но когда у них самих появляются дети, оказывается, что они неиммунны. Дети заражаются и заболевают корью. Все прямо говорит: приобретенный иммунитет не наследуется, генетика тут ни при чем.

И все-таки эти две науки встретились. Сама способность реагировать оказалась под жестким генетическим контролем. К концу 60-х годов нашего века были открыты гены иммунного ответа. Их назвали IR генами от слов immune respanse — иммунный ответ. Есть у тебя ген IR-1 — ты способен реагировать на определенную чужеродную субстанцию, проникшую в организм; нет этого гена — не способен. Есть ген IR-2 — способен реагировать на другую субстанцию, и так далее. Родилась иммуногенетика.

К этому же времени возникли принципиально новые разделы иммунологии. Прежде всего это трансплантационная иммунология, иммунология рака, иммунопатология. Именно эти направления иммунологии призваны решать задачи первостепенной важности. Именно в этих направлениях с наибольшей силой выявились принципы генетического анализа механизмов, препятствующих успешной пересадке органов от одного человека к другому, факторов, подавляющих раковый рост, и т. д.

Новая иммунология — это прежде всего иммунология, о которой можно сказать как о биологической дисциплине, породнившейся с генетикой. Если говорить строго, то вся современная иммунология связана иммуногенетикой в единое целое.

Действительно, причины отторжения органа при пересадках — генетические, механизм отторжения — иммунный; причины возникновения раковых клеток — генетические, механизмы, включающиеся в борьбу с раковым ростом, — иммунные; причины разной степени чувствительности к инфекционным микроорганизмам — генетические, а механизмы, побеждающие инфекцию и создающие невосприимчивость, — иммунные.

Сейчас старая, или, как ее стали называть, инфекционная, иммунология лишь один из равноправных чле-

нов блестящей когорты наук, в которой бок о бок стоят иммунохимия, иммунопатология, трансплантационная иммунология, иммунология рака. Обратите внимание — иммуногенетика в этот ряд не включена. Иммуногенетика — основание, на котором расположены все указанные науки.

— И все-таки я не могу согласиться с тем, что союз одной научной отрасли с другой, даже если на их стыке возникает новая область знаний, делает каждую из этих отраслей новой.

— Вы хотите сказать, что я должен более серьезно обосновать сочетание слов «новая иммунология»?

— Да, хочу. Потому что новое — это значит новое. Что-то такое, чего не было раньше.

— Я продолжу. Что-то такое, о чем иммунологи даже не думали, не считали целью своих интересов. А оно возникло и оказалось самым главным. Оказалось, иммунитет создан совсем не для того, чтобы противостоять инфекциям.

Современную иммунологию называют новой не только потому, что у нее появились новые цели, но и потому, что она по-новому осмыслила сама себя. В наши дни нельзя считать главной, а тем более единственной задачей иммунитета защиту организма от микробов — возбудителей инфекционных болезней.

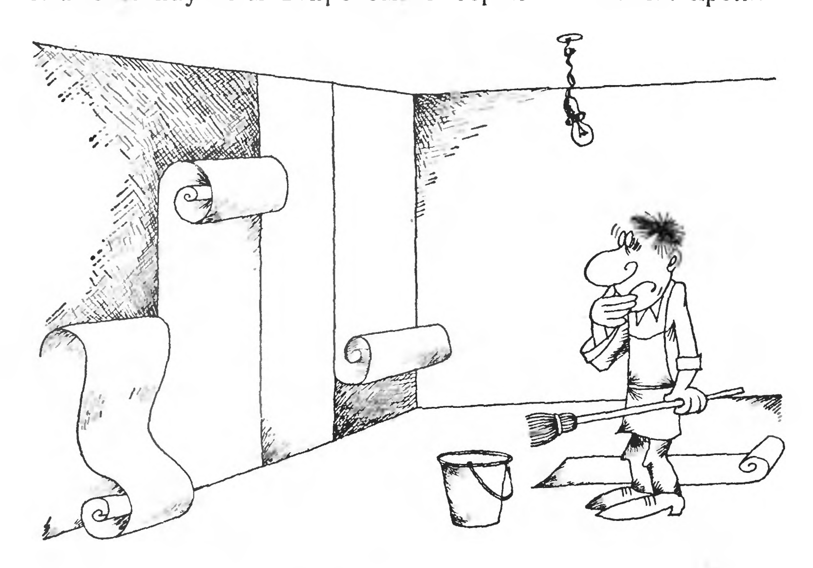
Новое осмысление иммунологии началось после 1944 года, после публикаций работ английского исследователя, лауреата Нобелевской премии сэра Питера Медавара.

Шли тяжелые военные годы. Советский народ вел священную войну. Воевали с гитлеровской Германией и наши союзники. В их числе была Англия. Тревожные ночи стояли в Лондоне. Фашистские самолеты-снаряды еще не умели перехватывать над Ла-Маншем. Они врезались в ночные лондонские кварталы. Лондонцы прозвали это оружие «летающими газовыми магистралями». Взрывы и пожары, возникавшие без объявления воздушных тревог, производили впечатление аварий магистральных газопроводов. Госпитали заполнились сотнями обожженных лондонцев.

Молодой профессор зоологии Лондонского университета оставил кафедру и пошел работать в один из госпиталей, лечить раненых и обожженных. Он стал пере-

саживать донорскую кожу вместо обожженной. Но чужая кожа не хотела приживаться. Почему?

Самолеты-снаряды научились расстреливать над Ла-Маншем. «Газовые магистрали» перестали летать. Проблему лондонских ожогов решили не врачи, а инженеры, создавшие радиолокаторы. Но вопрос: «Почему чужая кожа не приживается?» — остался для Медавара главным научным вопросом. В серии опытов на кроли-



ках он показал, что отторжение пересаженной кожи относится к разряду иммунологических явлений.

В 1945 году было окончательно доказано, что иммунитет — это такие силы организма, которые защищают его не только от микробов; они защищают от всех генетически чужеродных клеток и тканей, от пересаженной кожи, от пересаженного органа, например почки.

По словам Лесли Брента, одного из учеников Медавара, он, Медавар, нанес явление отторжения пересаженных тканей на карту иммунологии. Проблема несовместимости генетически чужеродных тканей при пересадках оказалась иммунологической.

В последующее десятилетие генетики вывели особые породы лабораторных животных, в частности мышей. Эти породы получили название чистых линий. Все животные в пределах одной чистой линии идентичны. Как

идентичны близнецы. Тождественны во всем! Пересаженные друг от друга ткани и органы животных приживаются, потому что они не несут элементов генетической чужеродности.

Особи одной чистой линии чужеродны особям другой линии. Многие гены у них различны. Иммунитет узнает генетическую чужеродность и отторгает ткань. Создание все новых чистых линий привело к появлению конгенных линий. Генетические различия между этими линиями всего лишь в один ген.

Пересадки тканей между представителями конгенных линий закончились отторжением. Стало очевидным, что иммунитет срабатывает на чужую клетку или орган даже в том случае, если эта клетка или орган отличаются всего по одному гену, то есть по минимальному генетическому признаку.

Перед исследователями встал вопрос: для чего такая строгость? Для чего существует столь жесткая цензура, которая умеет отличать чужеродность по минимальному признаку, то есть по одному гену?

Вот этот вопрос, который сформулировался к началу шестидесятых годов, и сделал иммунологию новой. Каждый задавший себе этот вопрос с неизбежностью отвечал, что такая жесткая цензура всего генетически чужого создана природой, конечно, не для того, чтобы построить какие-то препятствия для хирургов, пересаживающих органы. Природа создала эту строгую цензуру для каких-то гораздо более серьезных целей.

Эти цели оказались весьма существенными. Человеческий организм состоит из 10^{13} клеток. Это огромное сожительство генотипически идентичных друг другу клеток, возникших из одной оплодотворенной клетки и содержащих в себе одинаковые наборы генов. Но все в природе подвержено изменениям. Гены тоже.

Случайные изменения генов называются мутациями. Клетка, в которой произошла мутация гена, становится мутантом. Мутация — явление редкое, но среди скопления клеток всегда есть мутанты. Их частота примерно один на миллион, то есть $1:10^6$. Если в человеческом теле 10^{13} клеток, то в каждый данный момент в нем может быть 10^7 мутантов. Десять миллионов клеток с иными (и, возможно, опасными) свойствами! Десять миллионов изменников! А если они начнут размножаться? Если примутся выполнять не ту работу, которая

требуется организму? Не так ли возникают рак и некоторые другие неинфекционные болезни?

Кто-то должен справляться с этими изменниками. Теперь мы знаем кто — иммунитет. Ведь именно он умеет распознать и уничтожить чужака, даже если тот отличается всего одним геном. К этому сводится главная цель иммунитета — иммунологический надзор, иммунологический контроль за внутренним постоянством организма.

— Нельзя ли организм с его иммунной системой уподобить какому-либо кибернетическому устройству с обратной связью и со способностью к самоохранению в меняющихся условиях внешнего мира?

— Можно, но, чтобы аналогия была правдоподобной, необходимо ввести одно обязательное условие.

— Какое же?

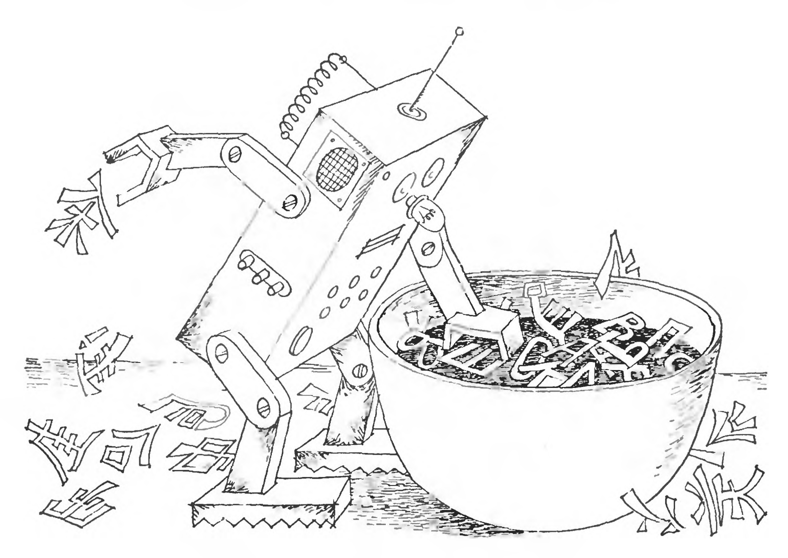
— Необходимо условиться, что для внутренней и внешней связи машина пользуется словами, составленными из 20 букв. Запас слов ограничен, и машина ни в коем случае не может использовать чужое слово, не входящее в ее запас.

Вообразим машину, которая знает сто слов. Ими она запрограммирована при рождении. Ими она пользуется, чтобы отдать ту или иную команду своим частям и получить ответ. Машина даже может сочинять стихи. Но ей все время нужно восстанавливать запас слов, истраченных на команды или на стихи. Ведь однажды использованное слово навсегда исчезает из словаря. Его уже нет. А без этого слова какая-то команда не сможет быть передана одной из частей машины. Стихи тоже перестанут получаться. Поддерживать свое активное существование сколько-нибудь долго машина не сможет. Мы не вложили в нее бесконечного количества копий каждого из ста слов. А она тратит каждое слово после однократного использования. Как только кончится запас любого из ста слов, выключится управляемый этим словом узел или блок. Машина станет. Она не сможет разумно реагировать и писать стихи.

Но у нашей машины есть специальный канал, по которому из внешнего мира поступают целые фразы — конгломераты слов. Назовем их табличками со словами. В этом канале таблички разбиваются на отдельные

буквы. Получается котел, наполненный всеми буквами латинского алфавита. Из этих букв машина строит свои сто слов и тратит их на всевозможные жизненные нужды.

Машина могла бы заимствовать из внешнего мира готовые слова. Да нужное слово не вдруг услышишь. И если пойти по такому пути, то в машину смогут проникать посторонние слова, не входящие в ее сотню. Посторонние слова будут создавать шумы. Посланное в качестве команды лишнее или неправильное слово та



или иная реагирующая часть машины в лучшем случае не воспримет. В худшем случае реакция будет неправильной. Стихи утратят смысл. Машина погибнет.

А если посторонние слова и фразы, или, как мы их назвали, таблички, все-таки попадут в машину? Если они проникнут, минуя естественный путь — канал, в котором эти таблички разбиваются на составляющие их кирпичики-буквы? Что нужно иметь машине, чтобы сохранить свою целостность? Необходимы специальные устройства, расположенные по всему телу. Они есть.

Распознающий механизм абсолютно строг и не выключается никогда. Любая проплывающая табличка внутреннего или внешнего происхождения подвергается цензуре. Таблички прочитываются. И если в них

хоть одно слово чужое или в своем слове стоит не та буква, дается команда, и табличка выкидывается из машины. Это правило строжайше соблюдается, так как оно жизненно обусловлено. Чуждая информация может вывести из строя важную часть или всю машину.

— Следовательно, если мы искусственно введем в каналы связи машины табличку с любыми из ее ста слов, эту табличку цензура пропустит?

— Конечно.

— А если с отдельными буквами, не сложенными в слова?

— Тоже пропустит. Ведь чужая информация не проникает. Если на табличке ничего не будет записано, ее тоже не выбросят. Она не представит опасности и может быть использована для собственных записей.

— Ну а если ввести в машину, минуя естественный путь, табличку, записи на которой сделаны не латинским шрифтом, а китайскими иероглифами? Пропустит ее цензура или отдаст команду, и машина ее выбросит? Заподозрит ли она какой-либо смысл в иероглифах или решит, что табличка пустая?

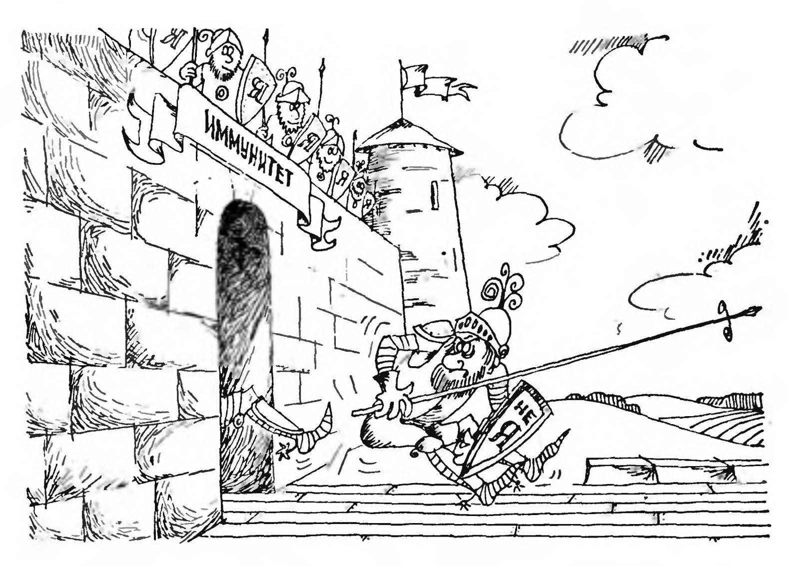
Мы говорим о некой машинной модели живого существа, обладающего иммунитетом. Прототипы этой машины — мы с вами и все другие обитатели планеты Земля: и птицы, и земноводные, и рыбы. Слова — это основной жизненный субстрат. Для всего живого на Земле таким субстратом являются белки. Сто слов — это сто условных белков живого организма. Буквы, из которых складываются слова, — аминокислоты.

Самые разнообразные белки человеческого тела и тела кролика, кошки, лошади и лягушки, орла и окуня составлены из двадцати основных аминокислот — алфавита белковых слов. И как из малого количества букв алфавита складывается бесконечное число совершенно различных по смыслу слов и фраз, так из двадцати аминокислот получается бесконечное число разнообразных по форме и свойствам белковых молекул земных организмов.

Каждый организм строит свои «сто слов», типичные только для него белки. Строит по матрицам-генам, которые находятся в ядрах клеток. Набор генов каждого организма-индивидуума уникален и неповторим. Уни-

кален и неповторим и узор белковых молекул. Итак, у любого организма свои «сто слов». Он использует их в процессе своего существования, а поистратив, строит снова.

Канал, по которому в нашу машину поступают буквы из внешнего мира, — аналогия с пищеварительным каналом животных. В нем, как и в машине, попадающие извне с пищей чужеродные белки-слова, или, как мы их назвали, таблички, разбиваются на составляющие и буквы-аминокислоты. Это необходимо потому,



что узор чужих белков иной. Они построены под влиянием чужеродной генетической информации, тоже уникальной, а следовательно, иной, по чужим чертежам, чужим матрицам. Их сначала необходимо разбить на составляющие буквы-аминокислоты, чтобы сложить свои слова.

Теперь представим, что в организме появляется белок, который не мог быть создан под влиянием собственной генетической информации. Иммунологическая цензура в тот же миг отдаст приказ иммунологической армии уничтожить его и выкинуть из организма. Начинается выработка антител, разрушение и отторжение пришельца. Будь то микроб, или чужеродные клетки крови, или чужеродные белки, или пересаженные ткани

и органы. А если машина сама случайно ошибется и неправильно построит свое слово, напишет с ошибкой, если произойдет опечатка, цензура расценит его как чужое и уничтожит или выкинет.

Таким образом, если раньше главной задачей иммунной системы считалась защита организма от инфекций, то после 1945 года, после работ в области трансплантационной иммунологии, сформировалось новое понимание. Главная задача иммунитета — уничтожение клеток, которые генетически отличаются от собственных, будь то клетка чужая или клетка собственного тела, изменившаяся в генетическом отношении. А поскольку микроб тоже чужеродный биологический агент, действие иммунных механизмов распространяется и на него. Иммунитет — это способ защиты внутреннего постоянства организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации.

Имеются различные формулировки главной миссии иммунитета. Наиболее четкие две: первая принадлежит нобелевскому лауреату Фрэнку Бернету, вторая — научному обозревателю английского радио Дэвиду Уилсону. По Бернету, главная задача иммунитета — распознавание своего и чужого. Эта формулировка требует некоторых пояснений. Необходимо подчеркнуть, что, скажем, для человека чужими считаются не только микробы или клетки организма иного вида, но и клетки любого другого человека, даже матери, отца или брата.

Уилсон, не искажая научной сути, а, напротив, делая ее более точной, доводит формулировку до вершины образности. В его интерпретации главная миссия иммунитета — отличать «Я» от «не Я». Любая клетка, любой белок или ткань должны уничтожаться, если это «не Я». Иными словами, иммунная система признает своими только свои субстанции: «Я или не Я», и никаких компромиссов.

Суша, вода и воздух нашей планеты заселены сотнями тысяч видов живых существ. Среди них самые представительные микроорганизмы — бациллы, бактерии, вибрионы, кокки, вирусы. Их мириады. Человек живет в мире микроорганизмов; иммунитет — его пропуск в этот мир. Такова суть старой иммунологии, которая занималась изучением защиты организма от ин-

фекционных болезней. Квинтэссенция новой иммунологии в другом: иммунитет не только пропуск во внешний мир, но и гарантия от внутренней измены. А это значит, что ненормальная работа иммунной системы может быть причиной многих болезней. Среди них рак, ревматические поражения суставов, астма, некоторые виды малокровия, болезни щитовидной железы, бесплодие, красная волчанка и другие кожные заболевания. Ряд болезней новорожденных связан с иммунологическим конфликтом между матерью и плодом (резус-несовместимость) и с недоразвитием иммунной системы.

Недаром новую иммунологию называют «лекарством от всех болезней». Правда, о «лекарстве» говорить рано. Скорее это «надежда на лекарство» от многих болезней.

Вопрос о «китайских иероглифах» представляет собой одну из проблем новой иммунологии.

Иммунитет как способ защиты от всего биологически чужеродного возник в результате развития жизни на Земле. Основа жизни на нашей планете — белки. Вспомним опять таблички машины, исписанные белковыми словами, состоящими из букв-аминокислот. Наша цензура знает лишь этот земной аминокислотный алфавит. И охрана порядка строится в соответствии со знакомыми явлениями.

А если жизнь на других планетах зиждется на иных принципах? Если она строит иной тип генетической информации — не аминокислоты и белки? Способна ли наша иммунологическая цензура, веками обученная лишь аминокислотному алфавиту, столкнувшись с мельчайшими, может быть микроскопическими, наверняка непонятными обитателями иной планеты, распознать чужаков? Это мы и должны выяснить. Она может пропустить их, приняв таблички с «китайскими иероглифами» за пустые. А тогда они размножатся в крови и тканях и могут погубить человека.

Помните, в «Войне миров» Герберта Уэллса пришельцы с Марса гибнут от невинных, неболезнетворных земных бактерий?

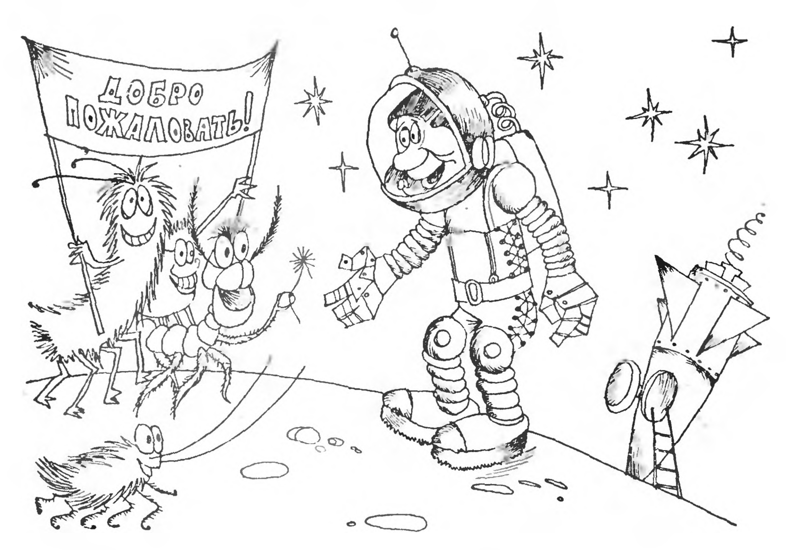
— Неужели исследования космоса действительно поставили перед иммунологами серьезные задачи?

— Более чем серьезные. И не только на перспекти-

ву, но и на сегодня. Возникла целая отрасль — космическая иммунология. Это одна из самых современных связей иммунологии.

Конечно, говорить «иммунология и космос» не совсем верно. Иммунология вступает в связь не с самим космическим пространством. Не будем придираться к словам. Понятно, что речь идет о космической медицине и биологии самых последних лет.

В наиболее краткой и приближенной форме задачи космической медицины: изучить влияние космического полета — невесомости, ускорения, космической радиации на человека; обеспечить нормальную жизнедея-



тельность организма в герметически замкнутом пространстве корабля, а в будущем и на других планетах и небесных телах.

Возникает масса биологических проблем. А перед иммунологией встает вопрос: как поведет себя в необычных условиях космического полета одна из важнейших систем человеческого организма — иммунологическая система защиты от микробов? Будет ли устойчивость организма к бактериям и вирусам столь же надежна, как в нормальных условиях жизни на Земле?

Вопрос может показаться излишним. Ведь и резуль-

таты известных всему миру космических полетов не дают оснований опасаться инфекционных осложнений.

Но нельзя забывать: мы живем в такое время, когда первый этап завоевания космоса, освоение и исследование околоземного космического пространства, завершается. Следующий этап — освоение ближайших небесных тел, в частности, планет солнечной системы. А наименьшее из возможных расстояний от Земли до Марса — 78 миллионов километров.

С медико-биологической точки зрения главная особенность следующего этапа — длительность. Она-то во многом и определяет задачи, стоящие перед космической биологией и медициной. Космическая медицина и биология наших дней должны изучить и обеспечить длительные космические полеты, продолжающиеся месяцы и годы. С наступлением эры длительных космических полетов возникают новые биологические проблемы. В частности, иммунологические: взаимодействие человеческого организма и микробов во внеземных условиях. Это уже целая отрасль науки — космическая иммунология.

По меньшей мере три предпосылки определяют возникновение этой отрасли.

Во-первых, люди путешествуют в космических кораблях и везут с собой обязательных бесплатных пассажиров — микробов — обитателей их кишечника, кожи, рта и других полостей организма. Кабина корабля, замкнутое пространство, своеобразная ампула, в которую помещены и герметически закрыты люди с микробами. Стерилизация человека невозможна хотя бы потому, что ряд микробов выполняет жизненно важные для организма функции — ферментативные, витаминообразующие и прочие, и расстаться с ними нам будет не просто тяжело, сегодня это абсолютно невозможно. Вместе с тем многие представители нормального микробного населения нашего тела, безусловно, носители зла. Либо всегда, либо при определенных условиях. Например, стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, возбудители газовой гангрены, вирусы.

В условиях закупоренной «ампулы» — кабины процессы циркуляции и удаления микробов будут иные, чем в обычных наземных условиях. Возникнут изменения в микробных ассоциациях воздуха, поверхностей кабины и в теле человека. Изменение привычных, инди-

видуальных для данного человека микробных сообществ может произойти также вследствие тесного контакта космонавтов между собой опять же в герметизированном пространстве. Встает ранее не существовавшая проблема заражения одного человека микробами, безвредными для другого. Но у первого они могут вызвать различные болезненные состояния.

Недавно были опубликованы данные советских исследователей об условиях длительного обитания людей в герметических пространствах, имитирующих условия полета. Выяснилось, что количество микробов, в том числе и болезнетворных, возрастает как в окружающей среде, так и на теле человека.

Таким образом, в условиях длительных космических полетов реально возможны изменения нормального микробного населения тела космонавтов и окружающего их пространства. Ожидаются изменения обычных микробных ассоциаций и чрезмерное накопление отдельных форм бактерий. По-видимому, в результате, например, мутаций, возникающих под влиянием ионизирующих излучений, изменятся также и свойства микробов.

Иммунологию волнует, какие виды микроорганизмов займут главенствующее положение в этих новых ассоциациях, какие типы внутри этих видов. И кто может явиться наиболее вероятным и частым болезнетворным агентом? Эти вопросы ставятся не для удовлетворения научной любознательности. Решение их должно ответить: против каких возбудителей необходимо вакцинировать перед полетом?

Второе, что интересует космическую иммунологию: действие условий длительного полета на невосприимчивость к возбудителям инфекций, в том числе и к представителям обычной микрофлоры тела человека. Ведь в космических кораблях человек окажется под влиянием необычных, длительно действующих факторов: невесомость или искусственная гравитация, специальная диета и искусственная атмосфера, вынужденное ограничение подвижности, влияние космической радиации и др. И как поведет себя иммунологическая защита при всех этих странностях, пока известно мало. Может быть, эти факторы окажутся настолько неблагоприятными, что защитные силы организма ослабнут? Да и в микрофлоре тела и кабины неизбежно произойдут сдвиги, о которых говорилось выше.

Основной путь решения этих вопросов — моделирование необычных условий космического полета на Земле и изучение их воздействия на иммунитет. Надо выяснить, сколь эффективна будет вакцинация. Вскрыть механизм действия этих условий на основные иммунные процессы. Космическая иммунология должна не только решить эти задачи, но и найти пути предотвращения возможных осложнений.

Третья предпосылка — почти фантастика. Но она не менее важна, а со временем может стать ведущей проблемой космической иммунологии. Речь идет о возможном столкновении человека с внеземными формами жизни. Отправляясь в космос, мы отправляемся почти в неведомое. Кто знает, что будет при очередном полете и особенно при залете куда-нибудь?

Иммунологов прежде всего интересуют встречи с микробами. Фантастов — контакты с разумными существами. Но встречи с микробами могут оказаться более феерични, необычны и фантастичны по своим результатам, что писатели еще пожалеют об упущенных возможностях. Неизвестные микробы могут помочь ликвидировать болезни, создать безумно чудесных качеств напитки, сделать человека светящимся в темноте. Это первое, что приходит в голову. А если поработать, то можно дойти до совершенно сногсшибательно заманчивых выдумок.

В конце концов микробы, наиболее вероятно, станут первыми встретившимися нам аборигенами. Рано или поздно такое столкновение произойдет. Проблемы, возникающие в связи с этим, имеют самое тесное отношение к экзобиологии — науке о жизни за пределами нашей планеты. Иммунологию прежде всего интересует, что произойдет, когда встретятся землянин и совсем-совсем чужой микроб. Сумеет ли человеческий организм быть столь же невосприимчивым к чужим микробам, как и к своим, земным? Вот в чем вопрос.

Иммунитет как способ защиты организма возник вследствие эволюции жизни в конкретных земных условиях. Реакции иммунитета направлены на отторжение или нейтрализацию всего чужого, проникающего в организм, — вирусов, бактерий, животных клеток, тканей, белков. Но чтобы включились реакции иммунитета, посторонние тела (живые или мертвые) должны быть распознаны и признаны чужеродными.

Первая задача защитных сил — сказать: свой или чужой. Любые клетки или их продукты принимаются за чужое и включают реакции иммунитета, если они несут генетически чужеродную информацию. Для этого они должны быть построены из эволюционно знакомых для иммунных механизмов молекул, а признаки их чужеродности записаны земным «шрифтом».

Степень универсальности иммунитета неизвестна. Если внеземные микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности не несут химических группировок, позволяющих человеческим иммунным механизмам определить их как чужеродных, если они не будут распознаны и не включат защитные реакции, возможно безудержное размножение чужих микробов в крови и тканях человека. Что тогда?

Еще раз вспомним Герберта Уэллса. «Война миров». Пришельцы с Марса погибают от невинных земных бактерий. Сегодня уэллсовская фантазия превращается в реальную научную проблему. Иммунология уже сейчас имеет настораживающие в этом отношении факты. Как говорится, иммунология уже «получила сигнал».

Нам уже абсолютно ясно: иммунитет стимулируется чужеродными веществами — антигенами. Синтезированы очень большие молекулы полипептидов, состоящие из основных компонентов белка — аминокислот. При определенной величине и составе молекул эти искусственные полипептиды становятся антигенами. Но при одном условии: если они составлены из таких же в оптическом отношении аминокислот, из каких построено все живое на Земле. Из аминокислот, отклоняющих плоскость поляризованного света влево, из левовращающих изомеров.

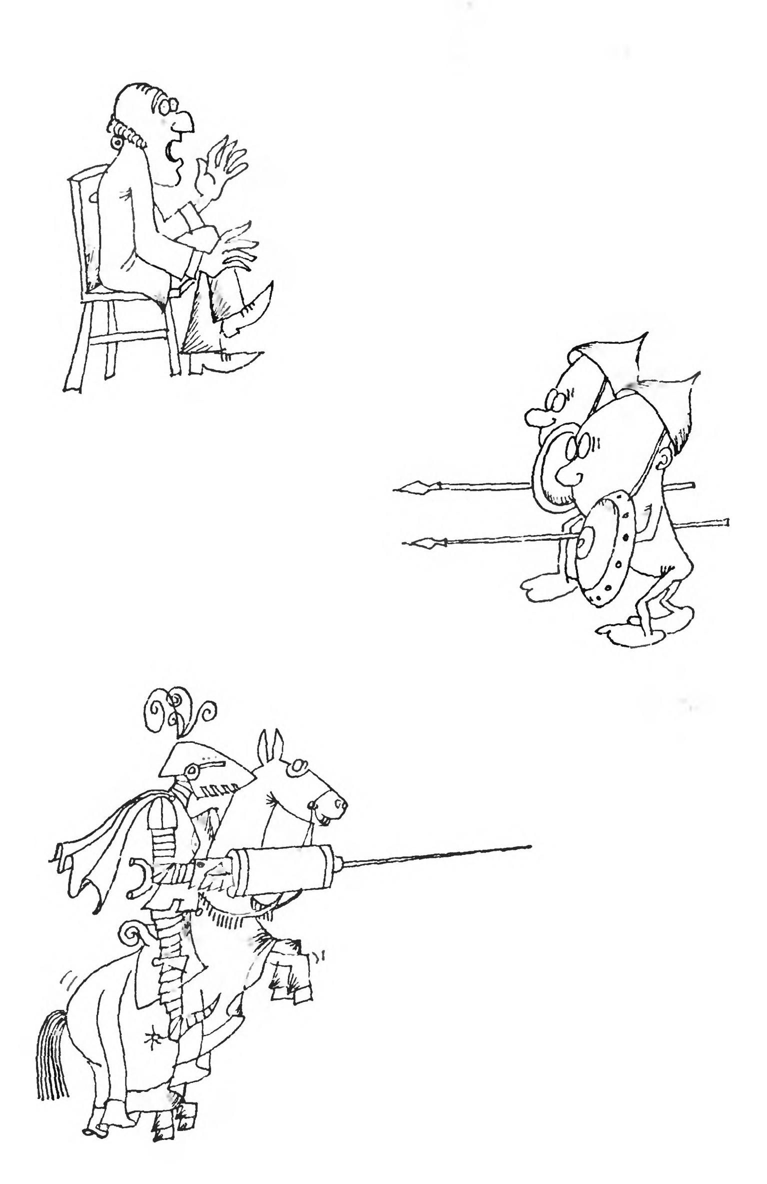
Правовращающие соединения имеют абсолютно то же химическое строение. Лишь одна группировка расположена под иным углом ко всей молекуле. И этого достаточно, чтобы сложное органическое вещество, составленное из правовращающих молекул, не воспринималось как чужое, не стимулировало иммунологических реакций! Земной организм, построенный на основе левовращающих соединений, не может распознать (или делает это несовершенно) чужеродное вещество, составленное из правовращающих аминокислот.

Ясно первое, что нас волнует: чужая жизнь, которая рознится от нашей всего лишь вращением плоскости

поляризованного света. Всего лишь! А что, если микроорганизмы других миров построены на основе правовращающих соединений и наш иммунитет окажется бессильным перед ними?

Задачи космической иммунологии в этой области чрезвычайно трудны и интересны: моделирование возможных реакций млекопитающих на различные природные и искусственные высокополимерные соединения. Ибо, какова бы ни была форма внеземной жизни, она обязательно связана с высокополимерными соединениями. Изыскание путей стимуляции иммунитета по отношению к необычным полимерам, изыскание путей превращения неантигенных соединений в антигены и иммунологические исследования объектов из космоса — вот этапы космической иммунологии в этой области.

ОТЦЫ ИММУНОЛОГИИ

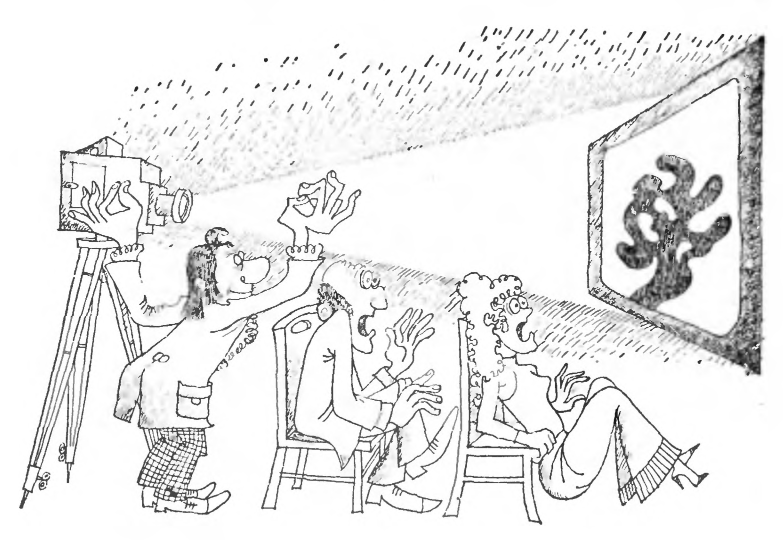


— Почему отцом иммунологии называют Пастера, а не Дженнера? Ведь первые эффективные, экспериментально обоснованные и методически воспроизводимые прививки были созданы Дженнером за 85 лет до открытий Пастера.

— Потому что открытие Дженнера не родило новой науки. Это было гениальное наблюдение, опередившее время почти на 100 лет. Но оно дало человечеству всего лишь способ предупреждать оспу.

— Всего лишь!

Нет слов, это очень большой подарок. И человечество благодарило великого англичанина еще при жизни. Эдуард Дженнер стал знаменит во всем мире. Лондонское медицинское общество вручило Дженнеру выбитую в его честь Большую золотую медаль. Английский парламент наградил его 10 тысячами фунтов стерлингов, а потом еще 20 тысячами. Он стал почетным гражданином Лондона. Русская императрица послала Дженнеру в подарок перстень с крупным бриллиантом.



а первого вакцинированного русского ребенка, Антона Петрова, нарекла Вакциновым.

Но ни Дженнер, ни медицина того времени не создали всеобщего метода предупреждения заразных бо-

лезней. Не было учения, не было теории. Дженнер научил человечество не бояться оспы, но науки об иммунитете не создал. Должно было пройти 85 лет. Человечество должно было еще кое-что познать. Наука должна была немного подрасти. Наконец, должен был родиться Луи Пастер.

В Париже на одном из зданий висит мемориальная доска. На этой доске даты — вехи открытий.

«Здесь была лаборатория Луи Пастера.

1857. Брожение.

1860. Самопроизвольное зарождение.

1865. Болезни вина и пива.

1868. Болезни шелковичных червей.

1881. Зараза и вакцина.

1885. Предохранение от бешенства».

1881 год — год рождения иммунологии. Все началось с того, что ученый поверил мелькнувшей в результате исследования догадке, поверил себе. Внешне открытие пришло случайно. Но нужно было обладать гениальным умом Пастера, чтобы сделать как будто бы немного: заметить, проверить и глубоко уверовать во всеобщность принципа.

1880 год. Пастер изучает куриную холеру. У кур своя холера, безопасная для человека. Микроб, живущий в пробирках лаборатории, когда им заражали подопытных птиц, действовал безотказно. Смерть наступала через один-два дня.

В каникулярный период работу временно прервали и пробирки оставили в термостате при свободном доступе воздуха. Когда через три недели микробами из этих пробирок заразили кур, они заболели... но не сдохли. Неудачу решили исправить: через несколько дней птиц заразили свежими микробами. Птицы даже не заболели!

На основании этого, казалось бы, неудачного эксперимента у Пастера возникла обобщающая идея. Он проверил то, что заметил, и глубоко уверовал во всеобщность принципа: если понизить ядовитость микробов, понизить их способность вызывать болезнь и смерть, то они превращаются в препарат, защищающий от этой болезни. Ученый поверил, хотя и говорил в ответ на расспросы: «Я ничего не могу сказать, я не осмеливаюсь громко формулировать все то, на что я надеюсь». И разрабатывал в соответствии со своей идеей новую

вакцину. Уже не против куриной холеры, а против сибирской язвы, которая поражает и животных и людей. Готовил, создавая «ужасные жизненные условия» сибиреязвенным бациллам: их длительно держали в подогретом состоянии.

Когда вакцина против сибирской язвы была получена, Пастер, абсолютно уверенный в успехе, решился на публичный эксперимент.

Пастер был мастером публичных выступлений. Он мог вызывать слезы на глазах у слушателей, он умел и любил запугать, а затем указать путь к спасению. Он устраивал научные вечеринки, приглашал на них Александра Дюма, Жорж Санд, высокопоставленных вельмож. Пронзал темноту зала лучом света и, указывая на пляшущие пылинки, говорил о мириадах микробов, несущих болезни и смерть. Он знал, как расшевелить журналистов, интеллигентов, снобов, буржуа, молодежь.

Ученых расшевелить сложнее. Особенно умудренных опытом членов Французской академии наук. Не всякий ученый, добившись успеха и усевшись в кресло академика, склонен воспринимать новое, особенно устрашающее новое. К тому же строгим, педантичным ученым нелегко воспринимать идеи, низвергаемые на них бурным, непостижимо уверенным Пастером. Но он был гениален. Он почти всегда был прав. Он увлекался, но никогда не придумывал.

Французская академия наук уже знала о создании вакцины против сибирской язвы. Сообщение о своем открытии Пастер сделал в академии 28 февраля 1881 года. Как всегда, новая идея многими была встречена весьма сдержанно. Но Пастер обещал публичный эксперимент. Решили проверить идеи Пастера, его работу, его вакцину на скотоводческой ферме в Пуильи-ле-Фор. Пастер вынес на суд ученых, и не только ученых, на суд толпы сановников, журналистов, обывателей свое открытие. Этот один из самых опасных экспериментов Пастера состоялся в мае 1881 года. А если бы опыт не удался?

Лаборатория Пастера тотчас лишилась бы ассигнований. Ему было бы весьма трудно продолжать работу. А ведь впереди еще не начатая борьба с бешенством. Он еще не знал, чем рискует. Он еще не знал, чем будет заниматься дальше. Но мы-то теперь знаем, чем он

рисковал Азартный Пастер уверовал в свою идею, апробировал ее в лаборатории, и родилась решимость. А ученым в академии он без эффектов говорил о главном: о принципе, об иммунитете.

Доклад в академии был не простым сообщением о создании вакцины против куриной холеры и сибирской язвы. В докладе говорилось об универсальном принципе: искусственный иммунитет можно создать, если ввести ослабленного возбудителя болезни, к которой необходимо выработать невосприимчивость. Вот почему публичный эксперимент был не просто апробацией вакцины против сибирской язвы. На карту ставилась судьба только что рожденной науки об иммунитете.

Многие ученые академии не одобряли решения Пастера, упрекали его в излишней самоуверенности. И все же можно представить себе тяжесть сомнений, силу решимости и глубину уверенности Пастера в те знаменательные дни.

В начале мая 1881 года на ферме в Пуильи-ле-Фор вакцинировали 30 овец и 5 коров. Столько же животных оставили в качестве контрольных. 31 мая все 70 животных были заражены сибирской язвой. Эксперимент проводился в присутствии врачей, ученых, государственных деятелей, журналистов.

Через двое суток Пастер и гости снова были на ферме. Все контрольные животные погибли. Все вакцинированные остались жить! Пастер до начала эксперимента предсказал результаты.

Вопреки тогдашним законам чести Пастер отказывался от дуэли, даже когда первым наносил оскорбления, но смело шел на, казалось бы, авантюрный, рекламный эксперимент. Жизнь показала, что это не авантюра. Людям меньшего масштаба это казалось авантюрой. А у Пастера была уверенность в принципе. Эта смелость побольше, чем на дуэли.

Пастер открыл общий принцип стимуляции иммунитета с помощью вакцин. Человечество избавилось от многих заразных болезней. Но он не знал, почему прививки предохраняют, не знал, что происходит в организме, какие системы срабатывают, чем организм защищается, каковы механизмы иммунитета. У него было сверхнаивное представление, будто введенные первый раз ослабленные микробы «выедают» что-то нужное именно этому виду микробов. Попадающим второй раз

микробам нечего есть, они дохнут, инфекция не развивается. То есть не организм реагирует, не его иммунная система срабатывает и создает защиту, а микроб сам «излишне много съедает».

— **Кто же вскрыл механизмы иммунитета?**

— **Илья Ильич Мечников и Пауль Эрлих. Они же создали и первые теории иммунитета. Теории очень противоположные. Ученым пришлось спорить всю жизнь.**

— **В таком случае, может быть, они создатели науки об иммунитете, а не Пастер?**

— **Да, они. Но отец иммунологии все-таки Пастер.**

Пастер обнаружил новый принцип, он открыл явление, механизмы которого изучают до сих пор. Так же как Александр Флеминг — отец пенициллина, хотя, когда он открыл его, он ничего не знал о его химическом строении и механизме действия. Расшифровка пришла позже. Теперь пенициллин синтезируют на химических заводах. Но отец — Флеминг. Константин Эдуардович Циолковский — отец ракетоплавания. Он обосновал главные принципы. Первые в мире советские спутники, а потом и американские, запущенные

другими людьми, уже после смерти отца ракетоплавания, не затмили значения его работ.

«С самых древнейших и до самых позднейших времен принималось за несомненное, что организм обладает какой-то способностью реагировать против входящих в него извне вредных влияний. Эту способность сопротивления называли разно. Исследования Мечникова довольно твердо устанавливают факт, что эта способность зависит от свойства фагоцитов, главным образом белых кровяных телец и соединительнотканых клеток, пожирать попадающие в тело высшего животного микроскопические организмы». Так рассказывал журнал «Русская медицина» о докладе Ильи Ильича Мечникова в Обществе киевских врачей, сделанном 21 января 1884 года.

Можно ли день доклада считать днем рождения первой научно обоснованной теории, объясняющей механизм невосприимчивости к инфекционным болезням?

Конечно, нет. Доклад формулировал мысли, родившиеся в голове ученого много раньше, во время работы. Отдельные элементы теории к тому времени уже были обнародованы в статьях и докладах. Но назвать эту дату днем рождения великой дискуссии по теории иммунитета можно.

Дискуссия длилась 15 лет. Жестокая война, в которой цвета одной точки зрения были на знамени, поднятом Мечниковым. Цвета другого знамени защищали такие великие рыцари бактериологии, как Эмиль Беринг, Рихард Пфейффер, Роберт Кох, Рудольф Эммерих. Возглавлял их в этой борьбе Пауль Эрлих — автор принципиально иной теории иммунитета.

Теории Мечникова и Эрлиха исключали одна другую. Спор велся не за закрытой дверью, а перед лицом всего мира. На конференциях и съездах, на страницах журналов и книг — всюду скрещивали оружие очередные экспериментальные выпады и контрвыпады оппонентов. Оружием были факты. Только факты.

Идея родилась внезапно. Ночью. Мечников сидел один за своим микроскопом и наблюдал жизнь подвижных клеток в теле прозрачных личинок морских звезд. Он вспоминал, что именно в этот вечер, когда вся семья ушла в цирк, а он остался работать, его осенила мысль. Мысль, что эти подвижные клетки должны

иметь отношение к защите организма. (Наверное, это и надо считать «мигом рождения».)

Последовали десятки опытов. Инородные частицы — заноза, зерна краски, бактерии — захватываются подвижными клетками. Под микроскопом видно, как собираются клетки вокруг непрошеных пришельцев. Часть клетки вытягивается в виде мыса — ложной ножки. По-латыни они называются «псевдоподии». Инородные частицы охватываются псевдоподиями и оказываются внутри клетки, как бы пожираются ею. Мечников так и назвал эти клетки фагоцитами, что значит клетки-пожиратели.

Он обнаружил их у самых разных животных. У морской звезды и червей, у лягушек и кроликов и, конечно, у человека. У всех представителей царства животных почти во всех тканях и в крови присутствуют специализированные клетки-фагоциты.

Самое интересное, конечно, фагоцитоз бактерий.

Вот ученый вводит в ткани лягушки возбудителей сибирской язвы. К месту введения микробов стекаются фагоциты. Каждый захватывает одну, две, а то и десяток бацилл. Клетки пожирают эти палочки и переваривают их.

Так вот он, таинственный механизм невосприимчивости! Вот как идет борьба с возбудителями заразных болезней. Теперь понятно, почему один человек заболевает во время эпидемии холеры (да и не только холеры!), а другой нет. Значит, главное — это количество и активность фагоцитов.

В то же самое время, в начале восьмидесятых годов, ученые Европы, особенно Германии, несколько поиному расшифровали механизм иммунитета. Они считали, что микробы, оказавшиеся в организме, уничтожаются вовсе не клетками, а специальными веществами, находящимися в крови и других жидкостях организма. Концепция получила название гуморальной, то есть жидкостной.

И начался спор...

1887 год. Международный гигиенический конгресс в Вене. О фагоцитах Мечникова и его теории говорят лишь попутно, как о чем-то совсем неправдоподобном. Мюнхенский бактериолог, ученик гигиениста Макса Петтенкофера Рудольф Эммерих в своем докладе сообщает, что он вводил иммунным, то есть предваритель-

но вакцинированным, свиньям микроб краснухи, и бактерии погибали в течение часа. Погибали без всякого вмешательства фагоцитов, которые за это время не успевали даже «подплыть» к микробам.

Что делает Мечников?

Он не ругает оппонента, не пишет памфлетов. Свою фагоцитарную теорию он сформулировал до того, как увидел пожирание клетками именно микробов краснухи. Он не призывает на помощь авторитеты. Он воспроизводит опыт Эммериха. Мюнхенский коллега ошибся. Даже через четыре часа микробы еще живы. Мечников сообщает результаты своих опытов Эммериху.

Эммерих повторяет эксперименты и убеждается в своей ошибке. Микробы краснухи гибнут через 8 –10 часов. А это как раз то время, которое и нужно фагоцитам для работы. В 1891 году Эммерих публикует опровергающие себя статьи.

1891 год. Очередной международный гигиенический конгресс. Теперь он собрался в Лондоне. В дискуссию вступает Эмиль Беринг — также немецкий бактериолог. Имя Беринга навсегда останется в памяти людей. Оно связано с открытием, спасшим миллионы жизней. Беринг — создатель противодифтерийной сыворотки.

Последователь гуморальной теории иммунитета, Беринг сделал очень логичное предположение. Если животное перенесло в прошлом какую-нибудь заразную болезнь и у него создался иммунитет, то и сыворотка крови, ее бесклеточная часть, должна повысить свою бактериоубийственную силу. Если это так, то можно искусственно вводить животным микробы, ослабленные или в малых количествах.

Можно искусственно выработать такой иммунитет. И сыворотка этого животного должна убивать соответствующие микробы. Беринг создал противостолбнячную сыворотку. Чтобы ее получить, он вводил кроликам яд столбнячных бацилл, постепенно увеличивая его дозу. А теперь надо проверить силу этой сыворотки. Крысу, кролика или мышь заразить столбняком, а потом ввести противостолбнячную сыворотку, сыворотку крови иммунизированного кролика.

Болезнь не развивалась. Животные оставались живыми. То же самое Беринг проделал и с дифтерийными палочками. И именно так дифтерию стали лечить у детей и лечат до сих пор, используя сыворотку заранее

иммунизированных лошадей. В 1901 году Беринг за это получил Нобелевскую премию.

Но при чем здесь клетки-пожиратели? Вводили сыворотку, часть крови, где нет клеток. И сыворотка помогла бороться с микробами. Никакие клетки, никакие фагоциты в организм не попадали, и тем не менее он получал какое-то оружие против микробов. Следовательно, клетки ни при чем. Что-то есть в бесклеточной части крови. Значит, верна теория гуморальная. Фагоцитарная теория неверна.

В результате такого удара ученый получает толчок к новой работе, к новым исследованиям. Начинается... вернее, продолжается поиск, и, естественно, Мечников опять отвечает экспериментами. В результате выясняется: не сыворотка убивает возбудителей дифтерии и столбняка. Она обезвреживает выделяемые ими токсины, яды, и стимулирует фагоцитов. Активизированные сывороткой фагоциты легко расправляются с обезоруженными бактериями, чьи ядовитые выделения нейтрализованы находящимися в той же сыворотке антитоксинами, то есть антиядами.

Две теории начинают сближаться. Мечников по-прежнему убедительно доказывает, что в борьбе с микробами главная роль отводится фагоциту. Ведь в конце концов все равно фагоцит делает решающий шаг и пожирает микробов. Тем не менее и Мечников вынужден принять некоторые элементы гуморальной теории.

Гуморальные механизмы в борьбе с микробами все же действуют, они существуют. После беринговских исследований приходится согласиться, что контакт организма с микробными телами приводит к накоплению циркулирующих в крови антител. (Появилось новое понятие — антитело; подробнее об антителах будет дальше.) Некоторые микробы, например холерные вибрионы, под влиянием антител гибнут и растворяются.

Отменяет ли это клеточную теорию? Ни в коем случае. Ведь антитела должны вырабатываться, как и все в организме, клетками. И конечно же, на фагоцитах лежит основная работа по захвату и уничтожению бактерий.

1894 год. Будапешт. Очередной международный конгресс. И опять страстная полемика Мечникова, но на этот раз с Пфейффером. Менялись города, менялись темы, обсуждаемые в споре. Дискуссия уводила все даль-

ше в глубины сложных отношений животных с микробами.

Сила спора, страсть и накал полемики оставались прежними. Через 10 лет, на юбилее Ильи Ильича Мечникова, Эмиль Ру вспоминал эти дни:

«До сих пор я так и вижу вас на Будапештском конгрессе 1894 года возражающим вашим противникам: лицо горит, глаза сверкают, волосы спутались. Вы походили на демона науки, но ваши слова, ваши неопровержимые доводы вызывали рукоплескания аудитории. Новые факты, сначала казавшиеся в противоречии с фагоцитарной теорией, вскоре приходили в стройное сочетание с нею».

Таков был спор. Кто победил в нем? Все! Мечниковская теория стала стройной и всеобъемлющей. Гуморальная теория нашла свои главные действующие факторы — антитела. Пауль Эрлих, объединив и проанализировав данные гуморальной теории, создал в 1901 году теорию образования антител.

15 лет спора. 15 лет взаимных опровержений и уточнений. 15 лет спора и взаимопомощи.

1908 год. Высшее признание для ученого — Нобелевская премия присуждена одновременно двум ученым: Илье Мечникову — создателю фагоцитарной теории, и Паулю Эрлиху — создателю теории образования антител, то есть гуморальной части общей теории иммунитета. Противники всю войну шли вперед в одном направлении. Такая война — хорошо!

Мечников и Эрлих создали теорию иммунитета. Они спорили и победили. Все оказались правы, даже те, кто, казалось, прав не был. Выиграла наука. Выиграло человечество. В научном споре побеждают все!

— Если я правильно понял, то уже на заре иммунологии произошло разделение иммунологических механизмов защиты на два типа — неспецифические и специфические.

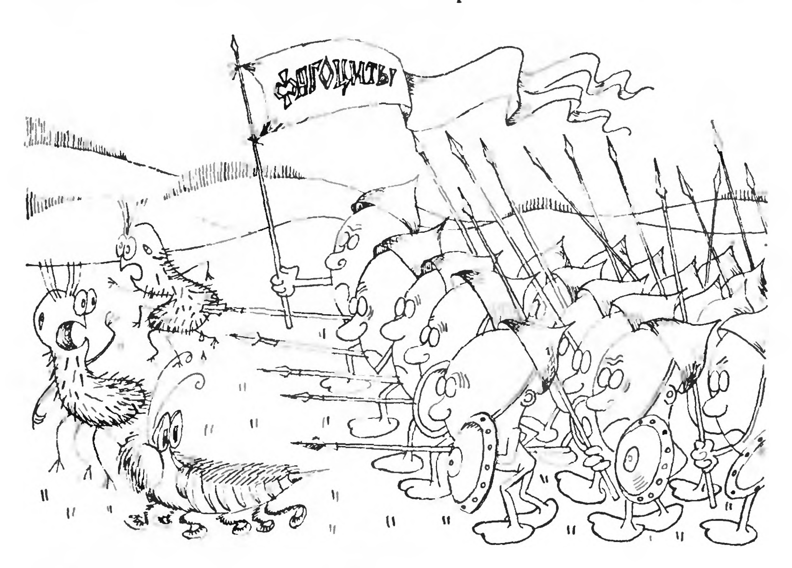
— Да, фагоцитоз направлен на все инородные объекты, будь то микроб, заноза, частицы краски. Антитела действуют только против того чужеродного объекта, против которого выработались. Противодифтерийные связывают и нейтрализуют только возбудителей дифтерии или их токсины. Противохолерные — только вибрионов холеры. Их способность узнавать объект удивительна.

Может быть, нет ничего более специфического в природе. Новая иммунология занимается главным образом специфическим иммунным ответом.

— Значит ли это, что идеи и наблюдения Мечникова менее существенны для иммунологии?

Великая иммунологическая дискуссия благодаря Мечникову сфокусировала внимание на клетке. Теория Эрлиха называлась гуморальной, а мечниковская — клеточной. Фагоциты Мечникова — это первые иммунологически значимые, или, как теперь называют, иммунокомпетентные, клетки. Клеточная иммунология — основа новой иммунологии. Антитела тоже вырабатываются клетками.

Любое проявление жизни так или иначе связано с ее основой — клеткой. Клеток в организме очень много.



И у всех свои заботы. Как и в нашей жизни одни люди выращивают хлеб, другие добывают уголь, третьи делают одежду, одни клетки обрабатывают пищу, другие переносят кислород, третьи строят кожные покровы. Их обязанности разделены очень строго.

Особые клетки, собранные в маленькие железы, производят слюну. Еще меньшие — слезы. Специальные органы вырабатывают уникальные по своим свойствам

клетки — половые. В них удивительным образом «записана» информация. Она контролирует развитие будущего организма, повторяя все основные признаки родителей.

Все клетки могут оказывать сопротивление микробам. Но в разной степени. Вот, например, в государстве все его население так или иначе способно оказывать сопротивление врагам. Но известно и то, что этого недостаточно. Государство содержит специальные войска. Нечто похожее и в организме.

Во всех клетках есть вещества, способные убивать или задерживать размножение микробов. Клетки выделяют, например, слюну или слезы и одновременно вырабатывают вещество, способное растворить микробов. Вещество это называется лизоцимом. В крови тоже есть антимикробные вещества. Одно из них носит имя «комплемент». Выделения кожи также могут убивать бактерий. Если чистую кожу загрязнить взвесью микробной культуры и через 10—15 минут подсчитать количество микробов, можно убедиться в бактериоубийственных свойствах кожи — их число уменьшится в десятки раз. Все эти антимикробные свойства связаны с естественным, иначе говоря природным, содержанием некоторых специфических веществ в жидкостях организма.

К сожалению, гуморальные (то есть жидкостные) факторы естественного иммунитета не очень сильное оружие. На многих микробов ни лизоцим, ни комплемент не действуют. Многие микробы прекрасно себя чувствуют на коже и размножаются в крови.

Против них необходимы особые «войска».

Солдатами иммунитета, защищающими наши организмы от микробов, являются уже известные нам вездесущие клетки с общим названием «фагоциты». «Фагос» в переводе с греческого означает «пожирающий». Клетки-фагоциты находятся повсюду: в крови, в стенках кровеносных сосудов, в легких, в печени, в подкожной соединительной ткани. В любом уголке тела — страны, как и полагается, стоят в состоянии готовности номер один защищающие нас войска-фагоциты. Они различны по размерам и форме; одни из них подвижны и могут передвигаться в жидкостях и тканях, проходить сквозь стенки сосудов, как сказочные джинны; другие прикреплены к одному месту, воюют насмерть. Величина одних — 5—8 микрон, других — 15—20. Всех их объеди-

няет общее свойство: они фагоцитируют — пожирают, захватывая и переваривая, инородные частицы и, что самое главное, бактерий.

Итак, фагоциты делятся на две большие группы — свободные и фиксированные, то есть на блуждающие и стоящие на одном месте. К свободным относятся белые кровяные шарики — лейкоциты и некоторые клетки соединительной ткани, устремляющиеся при тревоге по направлению к чужеродному раздражителю. Эти соединительнотканые клетки получили название «макрофаги», что значит «большие фагоциты». Или вольный перевод — «большие едоки».

Однако не все макрофаги способны блуждать. Неподвижные, фиксированные фагоциты есть во всех органах. Особенно много фагоцитов в селезенке, печени, лимфатических узлах, костном мозге, в стенках сосудов. Клетки первой группы сами нападают на проникшего врага. Вторые ждут, когда враг проплывет мимо в токе крови или лимфы. Они сидят в засаде. Они не ищут врага, не рыщут экспедициями. Они как богатырская застава на пути «идолища поганого».

И стоят они на дорогах, которые не может миновать все, что попадает в кровь. Введите в кровь животному несколько десятков или сотен миллионов микробных тел — через несколько часов там не окажется ни одного. Все они будут захвачены фагоцитами печени, селезенки и других органов. Если ввести бактерии под кожу, можно наблюдать, как огромное число лейкоцитов крови и подвижных макрофагов из соседних тканей двинутся к очагу инфекции, окружат его и вступят в борьбу. Аналогия с войсками довольно полная. Но важно, что иммунные войска ведут войну только оборонительного характера, только на своей территории. Необходимые организму войска в принципе не должны быть агрессивными.

В иммунологическом войске есть особые клетки — плазматические. Их много. Но когда микробы попадают в кровь и ткани организма, их число быстро увеличивается. Они-то и являются главной фабрикой оружия — антител.

Антитела обладают удивительным свойством соединяться с тем микробом, в ответ на который они были созданы, причем только с тем, против которого они возникли, и ни с каким другим. Если заразить кролика воз-

будителем человеческой холеры, животное не погибнет, для него этот микроб не смертелен. Через несколько дней в крови у кролика появятся новые молекулы сывороточного белка, способные соединяться с холерным вибрионом. Это антитела.

Соединение антител с микробом можно увидеть. Нужно только взять у кролика кровь и, когда она свернется, отсосать пипеткой кровяную сыворотку. К сыворотке добавить возбудителей холеры. Антитела присоединятся к вибрионам и склеят их. Хлопья склеенных микробов осядут на дно пробирки, а потом растворятся под влиянием присоединившихся к ним антител. Все это можно увидеть и невооруженным глазом: мутная ранее микробная взвесь становится прозрачной. Каких бы других микробов мы ни взяли, антитела на них действовать не будут. Микробы не склеятся и не растворятся.

Если кролику в кровь, под кожу или внутримышечно ввести бактерийный яд, токсин дифтерийной палочки, то в сыворотке появятся дифтерийные антитоксины. Добавление такой сыворотки к токсину возбудителя дифтерии будет полностью уничтожать его ядовитые свойства. Это действуют появившиеся в крови кролика антитела против дифтерийного токсина. И только против дифтерийного.

В этом специфика иммунитета. Против каждого агрессора — свое оружие.

Выше было рассказано, что Эмиль Беринг удостоился в 1901 году высокой научной чести — получил Нобелевскую премию за создание противодифтерийной сыворотки.

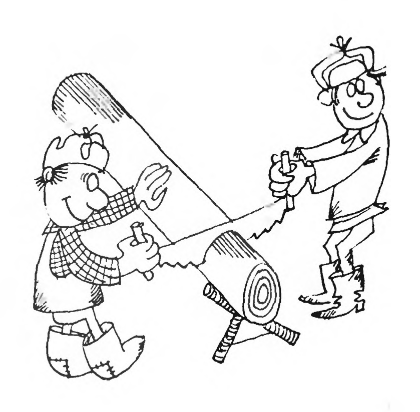
Для Нобелевского комитета важна была не только дифтерия. Важен был общий принцип получения лечебных иммунных сывороток. И действительно был создан и до сих пор используется целый ряд иммунных сывороток. В каждой свое антитело, против своего агрессора.

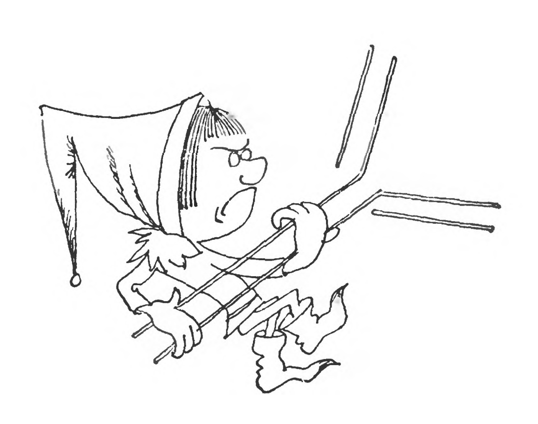
Специальные институты, производственные отделы которых представляют собой своеобразные фабрики, готовят лечебные и профилактические сыворотки. Лошадям, ослам или кроликам под кожу, в мышцы или в кровь вводят специальным образом обработанные токсины (яды) столбнячных микробов, возбудителей газовой гангрены, колбасного отравления, стафилококков и т. д. Одним животным вводят одни токсины, другим — дру-

гие. После такой иммунизации в крови этих животных появляются антитела. У одних — противостолбнячные, у других — противогангренозные.

Сыворотку крови этих животных стерильно разливают в ампулы. В медицинские учреждения поступают ценнейшие препараты: «противостолбнячная сыворотка», «противогангренозная сыворотка» и т. д. Если человек серьезно ранен, будь то дорожная катастрофа или другая травма, ему не забудут ввести эти сыворотки. Они гарантируют, что столбняка или газовой гангрены у него не возникнет.

АНТИТЕЛА, Т- и В-ЛИМФОЦИТЫ





— Что это за плазматические клетки, вырабатывающие антитела? О них уже знали во времена Мечникова или это более позднее открытие?

— Конечно, более позднее. Это достижения новой иммунологии. Шведская исследовательница Астрид Фаггреус в 1948 году предположила, что антитела вырабатываются плазматическими клетками. Окончательно это было доказано известным американским иммунологом Альбертом Кунсом всего 20 лет назад, в 1956 году.

— Можно ли плазматическую клетку считать самой главной клеткой иммунной системы, коль скоро она вырабатывает главное специфическое оружие?

— Нет, нельзя. Главные клетки распознаны еще позже.

— Что же это за клетки?

— Это лимфоциты.

Если не учитывать эритроциты, которые переносят кислород, то все остальные клетки крови имеют белый цвет. Их называют лейкоцитами, то есть белыми клетками. Из всех белых клеток 30 процентов относятся к лимфоцитам. Лимфоцит в переводе на русский язык означает «клетка лимфы».

Во всех тканях нашего тела, помимо крови, циркулирует лимфа. По лимфатическим сосудам она поступает в лимфатические узлы, а оттуда собирается в один большой сосуд — грудной проток, который впадает в кровяное русло около самого сердца. В лимфе нет эритроцитов. Только лимфоциты.

Ровно триста лет назад знаменитый голландец Антони Левенгук создал свой «микроскоп». Первыми объектами его наблюдений были капля дождевой воды и капля крови. Он открыл красные кровяные шарики — эритроциты, которые составляют основную массу клеток крови. Не прошло и сотни лет после этого, как были обнаружены белые клетки крови. Их почти в тысячу раз меньше, чем эритроцитов, но все равно очень много. В грамме крови содержится 4—5 миллиардов эритроцитов и 6—8 миллионов лейкоцитов.

Лейкоциты делятся на две главные группы. Клетки первой группы составляют около $^2/_3$ и характеризуются тем, что имеют не круглые, а сегментированные ядра. У клеток второй группы абсолютно круглые ядра, которые занимают большую часть клетки. Первые являются

собственно лейкоцитами, а вторые получили название лимфоцитов.

В конце прошлого столетия Мечников обнаружил, что лейкоциты защищают организм, пожирая чужеродные частицы. В отличие от больших тканевых фагоцитов — макрофагов, он назвал их малыми фагоцитами — микрофагами. А вот чем занимаются лимфоциты, стало известно всего 15 лет назад.

Как легко мы перелистываем историю! Триста лет назад открыты первые клетки крови — красные, двести

лет назад — лейкоциты, сто лет назад — лимфоциты. Упорный труд, поиски, изобретательность, споры, десять поколений исследователей! А у нас полстраницы печатного текста.

Два миллиона лимфоцитов в каждом грамме крови. Чем они заняты? Этот вопрос задавали себе сотни исследователей. Профессор Джеймс Гоуэнс из Оксфорда, сделавший больше всех других, чтобы обнаружить функции этих клеток, приводит слова известного патолога Арнольда Рича: «Лимфоциты — это флегматичные наблюдатели бурной активности фагоцитов». Таким было одно из распространенных воззрений. Действительно, очень маленькие клетки, 6—8 микрон в диаметре, чуть больше собственного ядра (почти одно ядро!), которые не обладают активной подвижностью, но почти всегда

скапливаются вокруг воспалительного очага, в котором работают фагоциты, пожирая все инородное или отмирающее.

Было и другое мнение. Лимфоцитам приписывали функцию питания других клеток. Их даже называли трофоцитами — питающими клетками.

Многие считали, что из лимфоцитов возникают всевозможные другие клетки — соединительнотканые, печеночные, легочные и т. д. «Старая литература, — пишет Гоуэнс, — наполнена противоречивыми доказательствами того, что малые лимфоциты могут превращаться в эритроциты, гранулоциты, моноциты, фибробласты, плазматические клетки и т. д. Один циник как-то заметил, что все клетки, за исключением клеток нервной системы, в то или иное время рассматривались как производные лимфоцитов!»

Лимфоцит действительно таинственная клетка, коль скоро ему удалось сохранить свою тайну перед прозорливостью науки вплоть до 60-х годов XX столетия! В начале 60-х годов появились бесспорные доказательства того, что все специфические реакции иммунитета — выработку антител, отторжение пересаженных тканей или органов, противовирусную защиту — осуществляют лимфоциты.

Разберем это на примере исследований Джеймса Гоуэнса. В те годы у него в Оксфордском университете была малюсенькая лаборатория. В одной из комнаток со старинными полупрозрачными окнами стоял в центре на столе сконструированный им самим станок. Главная часть станка — цилиндр из плексигласа. В цилиндре хитроумно закреплена крыса. На шее у крысы разрез. Через разрез внутрь тела уходит тоненькая прозрачная трубочка. Из трубочки все время капают маленькие белые капли.

Доктор Гоуэнс ввел трубку в главный лимфатический сосуд — в грудной проток — и выкачивает лимфу. Он оставляет крысу без лимфоцитов. После этого он иммунизирует ее чужеродными клетками — эритроцитами барана. Должны выработаться антитела против бараньих эритроцитов. Он исследует кровь крысы раз, другой, третий... Антител нет! Тогда он берет другую безлимфоцитную крысу и возвращает ей в кровь ее лимфоциты. Иммунизирует и обнаруживает нормальное количество антител.

Значит, без лимфоцитов антитела вырабатываться не могут.

Второе исследование. Гоуэнс облучает крысу рентгеновскими лучами. Многие системы страдают после облучения, иммунная система тоже. Животное не вырабатывает антител. Облученной крысе введены эритроциты барана, антител нет. Другой облученной крысе эритроциты барана введены вместе с лимфоцитами от здоровой крысы, антитела есть.

Значит, с лимфоцитами можно передать в другой организм способность вырабатывать антитела. С лимфоцитами переносится и память об антигене. Если эти клетки взять от животного, которого уже иммунизировали эритроцитами барана раньше, то в облученном животном они обеспечат выработку большего количества антител. Так, как если бы мы его иммунизировали повторно.

Третье исследование касается механизма отторжения пересаженных чужеродных тканей. К началу 60-х годов было хорошо известно, что первая пересадка кожи иммунизирует организм и повторный лоскут отторгается вдвое быстрее первого. Но почему? Думали, что это работа антител. Однако сыворотка крови от такого животного, содержащая антитела, если ее ввести другому животному, не ускоряет отторжения пересаженной кожи. А вот лимфоциты ускоряют. Причем точно в два раза.

Значит, это лимфоциты занимаются отторжением пересаженных чужеродных тканей! Без помощи антител. Сами, своими «руками». Такие лимфоциты, которые после первого контакта с чужеродным антигеном специально нацелены против него, стали называть сенсибилизированными лимфоцитами. Они да антитела — вот два главных типа оружия иммунитета.

— Как устроены молекулы антител? Это, наверное, белки, которые циркулируют в крови.

— Да, это самые крупные белковые молекулы кровяной сыворотки — гамма-глобулины. Поскольку все гамма-глобулины — антитела, их теперь называют иммуноглобулинами.

— Сколько же разных иммуноглобулинов плавает в крови?

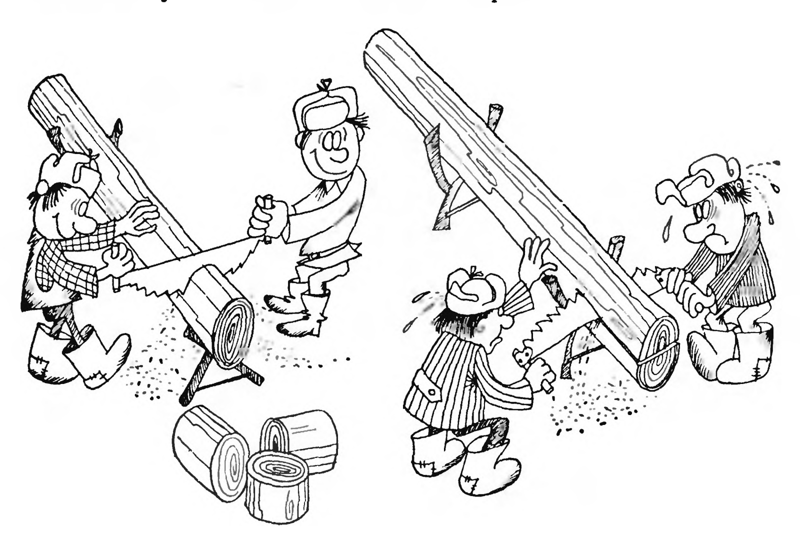
— Много. По приблизительным подсчетам, около десяти тысяч. Около одного процента массы крови при-

ходится на иммуноглобулины. Иначе говоря, в литре крови 10 граммов антител.

— Сколько же это молекул?

— Очень много. Цифра астрономическая. Что-то вроде 5×10^{20} (500 000 000 000 000 000 000), и каждая из них может соединиться с каким-то чужеродным веществом и обезвредить его.

Расшифровать устройство молекулы иммуноглобулина удалось благодаря работам двух исследователей — Роднея Портера в Оксфорде и Джералда Эдельмана в Нью-Йорке. Первые результаты были опубликованы в 1959 году. К 1965 году в общих чертах структура молекулы была расшифрована. К 1970-му иммунологи знали не только план строения, но и последовательность укладки «кирпичей» (аминокислот, из которых построена любая белковая молекула). В 1972 году Портер и Эдельман были удостоены Нобелевской премии.



Примерный ход событий таков. В 1958 году Портер обработал выделенный из крови чистый иммуноглобулин папаином. Его получают из растений. Папаин относится к ферментам, разрушающим белки. Он способен разрезать белковые молекулы поперек.

В это же самое время на другом берегу Атлантического океана, как говорят в науке, «одновременно и не-

зависимо» Эдельман обработал выделенные из крови молекулы иммуноглобулинов 6-меркаптоэтанолом. Этот химический реагент обладает способностью разрезать молекулы белков вдоль. (Папаин пилит белковые стволы на дрова, а 6-меркаптоэтанол — на доски.)

Здесь следует немного отвлечься от антител, чтобы вспомнить, как вообще построены белки, что лежит в их основе.

Основой строения всех белков служат пептидные цепи. Белок может быть составлен из нескольких цепей, расположенных последовательно или параллельно друг другу. Каждая цепь, как из звеньев, образована из аминокислот. Вот, например, кусочек пептидной цепи инсулина — одного из хорошо изученных белков, при недостатке которого развивается тяжелая болезнь диабет: цистеин—аланин—серин—валин—цистеин. Полипептидные цепи, составленные из разных сочетаний 20 аминокислот, образуют все многообразие белков на нашей планете.

Аминокислоты соединены в цепи пептидов через атомы углерода и азота Эти связи носят название пептидных. Именно их разрывает папаин. Конечно, не все сразу. В первую очередь в наиболее доступных участках белковой молекулы.

Если пептидные цепи, составляющие молекулу белка, расположены в виде двух нитей параллельно друг другу, то они соединяются между собой через два атома серы. Эти связи называются дисульфидными. Их разрушает 6-меркаптоэтанол. В результате этого белковая молекула, если она составлена из параллельных пептидных цепей, разрезается вдоль.

Итак, Портер рассек молекулу антитела поперек, а Эдельман вдоль.

Молекулярный вес целой молекулы был чуть больше 150 тысяч. После поперечного разрезания возникли три фрагмента с молекулярным весом около 50 тысяч каждый. Портер получил три фрагмента примерно равной величины. Он обозначил их I, II и III. Величина их была почти равна, но свойства...

Фрагменты I и II оказались тождественными друг другу. Каждый из них обладал главным качеством антитела — мог соединяться с антигеном, с той чужеродной субстанцией, против которой направлено данное антитело. Фрагмент III этим качеством не обладал.

Эдельман получил четыре фрагмента, вернее, четыре цепи, так как он разделил белковую молекулу на пептидные цепи. Две цепи, тождественные между собой, имели молекулярный вес примерно 25 тысяч. Он их назвал L-цепи (от слова light — легкий). Две другие, тоже тождественные между собой, имели вес 50 тысяч. Он их назвал H-цепи (от слова haevy — тяжелый). (Следует заметить, если одна пептидная цепь в два раза тяжелее другой, это значит, что она в два раза длиннее.) Ни одна из этих цепей основным качеством антитела — способностью связывать антиген — не обладала. Однако если воссоединить вновь L-цепь и H-цепь, то у образовавшейся структуры, представляющей половину молекулы, это качество восстанавливалось.

Вот так перед исследователями возникла задачка на сообразительность.

Дано: если разрезать молекулу поперек, возникает три части. Обозначим молекулярный вес в тысячах внизу символа, а антительную активность — звездочкой вверху символа. Получим формулу строения антитела: $AT_{150} = I_{50}{}^{*} + II_{50}{}^{*} + III_{50}$.

Если разрезать вдоль, возникает четыре части со своей формулой: $AT_{150} = 2L_{25} + 2H_{50} = (L_{25} + H_{50})^{*} + (L_{25} + H_{50})^{*}$.

Требуется: определить пространственную структуру расположения пептидных цепей в молекуле и локализацию активных центров, то есть участков, определяющих главное качество — способность соединяться с антигеном.

Еще упрощаем задачу: из двух длинных и двух коротких цепочек сложить фигуру, которая бы при поперечном разрезе давала три равновеликих фрагмента. Два из них несут специфические антигенсвязывающие участки, составленные из длинной и короткой цепей.

Получится конструкция, похожая на заглавную букву «игрек» латинского шрифта Y, что-то вроде нашей мальчишеской рогатки. Места, к которым привязывается резинка, и есть активные центры. Две стороны «рогатины» — это и есть портеровские фрагменты I и II. «Рукоятка» — фрагмент III. Папаин рассекает конструкцию на три фрагмента как раз в месте разветвления.

Две длинные цепи, располагаясь рядом друг с другом, формируют «рукоятку», а в месте разветвления расходятся, образуя внутренние стороны «рогатины». Короткие цепи примыкают к длинным после развилки, формируя наружные стороны «рогатины». Концы ее, состоящие из окончаний обоих типов цепей, определяют специфичность молекулы. В итоге каждое антитело имеет два активных центра. Как двумя руками связывает оно чужеродные антигенные частицы, делая их неактивными, нерастворимыми, неспособными оказывать вредное организму действие.

Такая конструкция построена не только на основе логических рассуждений. Она подтверждена специальными физико-химическими методами. Наконец, ее увидели в электронном микроскопе. Молекула антитела действительно выглядит так:

Некоторые молекулы антител соединяются своими «рукоятками» по две. Тогда они называются димерами. Они имеют, таким образом, сразу четыре активных центра для связывания антигена. Так ведут себя иммуноглобулины класса А. Другие молекулы объединяются по пять (пентамеры), образуя картину звезды с десятью активными центрами, смотрящими наружу. Это иммуноглобулины класса М. Но большинство антител относятся к обычному, мономерному («моно» — значит «один») типу. Их называют иммуноглобулинами класса Г.

К 1970 году структура антител была понята не только в общих чертах. Было выяснено, сколько аминокислот в каждой из четырех пептидных цепей.

Легкие цепи человеческих иммуноглобулинов оказались составленными из 214 аминокислот каждая, а тяжелые из 428. Молекула антитела наиболее распространенного класса Г сложена из 1284 аминокислот. Но не все они формируют каждый из двух активных центров молекулы. Специфические участки, которыми молекула распознает чуждый антиген и связывает его, образованы не более чем десятками аминокислот. Однако, чтобы построить их пространственно правильно, работают по 107 первых аминокислот каждой из четырех цепей. Они расположены на концах «рогатины». Участки цепей, составленные из них, называются вариабельными, потому

что аминокислотная последовательность в этих участках в разных молекулах варьирует. У каждого антитела своя последовательность.

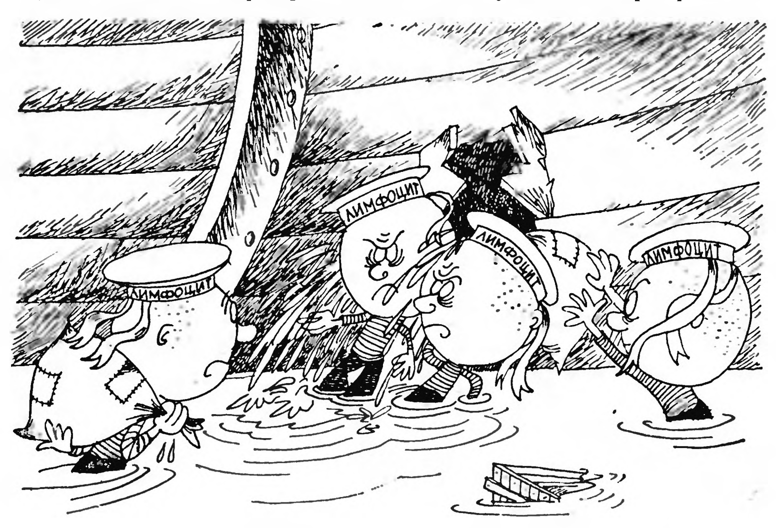
— А как сенсибилизированные лимфоциты узнают чуждые антигены? У них тоже есть специфические активные центры?

— Вы имеете в виду второй тип иммунного реагирования?

— Да, то, что выше было названо клеточной формой иммунного ответа.

Роберт Кох, немецкий бактериолог, один из преуспевших «охотников за микробами», в 1882 году открыл возбудителя туберкулеза. До сих пор эту бациллу называют палочкой Коха.

Конечно же, он попытался найти способ лечения туберкулеза. Двигаясь по стопам великого Пастера, Кох длительно культивировал открытую им палочку в питательном бульоне. Через 6—8 недель, когда культура состарилась, он профильтровал ее через фильтр, не пропускающий микроорганизмы. Получилась прозрачная



жидкость, которую Кох назвал туберкулином. Из лечения ничего не вышло, но кое-что весьма важное получилось.

Если туберкулин ввести подкожно или внутрикожно здоровому человеку, то, кроме легкого временного по-

краснения, ничего не произойдет. Но если то же самое сделать больному туберкулезом, через 6 часов краснота начнет возрастать, через сутки возникнет уплотнение, через двое оно увеличится, и дело может дойти до изъязвления Ни на что другое человек, зараженный туберкулезом, так не реагирует. Только на туберкулин

Кому в детстве не ставили реакцию Пирке, чтобы определить, нет ли у него туберкулезной инфекции? Это и есть кожная проба с туберкулином. Только венский профессор Клеменс Пирке в 1907 году заметил, что туберкулин не обязательно вводить шприцем в кожу, а можно втереть в маленькую царапину. Это совсем не больно.

Реакция строго специфическая, как и все в иммунологии. Ее назвали реакцией повышенной чувствительности замедленного типа. Она не связана с антителами. Антител против туберкулина вообще нет.

Почти 70 лет не могли объяснить природу туберкулиновой реакции. Знали только, что в место введения фильтрата туберкулезных палочек устремляются лимфоциты. Это они формируют воспаление. За их счет возникает уплотнение. Они как бы не дают туберкулину распространиться по всему организму. Но так ведут себя только лимфоциты от человека или животного, зараженного туберкулезом, то есть уже проконтактировавшего с чужеродными антигенами этого микроба, уже включившего свою иммунную систему для специфического сопротивления.

В 60-х годах нашего столетия разобрались в сути туберкулиновой и других подобных ей реакций Аналогичные пробы ставят при бруцеллезе (реакция на бруцеллин). Такие же пробы оказались положительными и при пересадке чужеродных органов или тканей. Например, если человек А отторг первый трансплантат, например кусочек кожи, взятый от человека Б, то у него появляется положительная реакция повышенной чувствительности замедленного (туберкулинового) типа. Только не на туберкулин или бруцеллин, а на фильтрат из кожи человека Б. Именно Б! Ни В, ни Г, а только Б.

Такова специфичность иммунного ответа.

А дальше следует вспомнить один из описанных выше экспериментов доктора Гоуэнса в Оксфорде. Реакции повышенной чувствительности замедленного типа можно перенести в другой организм, если ввести ему лимфоциты от первого. Сенсибилизированные лимфоциты осу-

ществляют клеточную форму иммунного ответа, именуемую реакцией повышенной чувствительности замедленного типа. Лимфоцит не только зачинатель этого типа реагирования, но и эффектор (исполнитель).

На поверхности сенсибилизированных лимфоцитов выявлены специфические рецепторы, которые, подобно антителам, обнаруживают чужеродный антиген и соединяются с ним. Таким образом, лимфоцит как бы впивается в чужеродный объект — микроб, пересаженную или раковую клетку. В отличие от антител он не только удерживает и связывает ее. Он выделяет ферменты, которые растворяют ее. Если нужно, на чуждую клетку набрасываются несколько — пятьдесят, сто лимфоцитов. И гибнут, чтобы выделилось как можно больше смертоносных для врага ферментов, но уничтожают и его.

Рецепторы лимфоцитов демонстрируют великую мудрость природы в умении использовать единый план строения для разных объектов. Эти рецепторы — молекулы иммуноглобулинов. Уже знакомые нам «рогатки», которые как бы воткнуты своими «рукоятками» в поверхность лимфоцита. Только это не приплывшие с кровью антитела. Нет, к гуморальному иммунному ответу они не имеют отношения. Рецепторы вырабатываются самими лимфоцитами. Они часть их тела. Часть тела специализированных клеток, которые служат эффекторами, исполнителями второго — клеточного — типа иммунного ответа.

Поскольку лимфоциты, вооруженные рецепторами против тех или иных чужеродных клеток, способны убивать эти клетки, их назвали лимфоцитами-киллерами. Killer по-английски значит убийца. Лимфоцит-убийца. Это тяжело звучит по-русски. И в научных статьях почти никогда этот термин не переводят. Пишут, не меняя термина: «Доказано, что иммунный ответ клеточного типа характеризуется накоплением лимфоцитов-киллеров». Или: «Исследовали происхождение лимфоцитов-киллеров».

— Я слышал, будто в человеческом теле открыли новый орган, о котором раньше не знали. Возможно ли это в наши дни?

— А почему вы думаете, что невозможно?

— Потому что в анатомии, как в географии, все давно открыто. Первые сочинения по анатомии с описанием

наружных и внутренних органов человеческого тела датированы V веком до нашей эры. Тысячи лет анатомы изучают человеческое тело. Все органы давно известны.

— И тем не менее это возможно.

— Каким образом?

— Ну хотя бы таким, что в одном органе на самом деле может оказаться два.

Бытовал в медицине прошлого века интересный метод диагностики, определения болезни, которой страдает тот или иной человек. Называется этот метод «diagnosis ex juvantibus», диагностика посредством лечения. Когда другого выхода нет, пользуются этим методом и сейчас.

Болен человек, а чем, неясно. Анализов сотня, а диагноза нет. Что делать? Врач высказывает предположение: у пациента нехватка витамина А. Назначает этот витамин... Болезнь не проходит. Ошибся. Делает второе

предположение: туберкулез. Назначает противотуберкулезное лечение. Помогло! Диагноз правильный.

По такому принципу и функции органов определяли. И сейчас узнают. Опыты, конечно, на животных ставят. Удалят щитовидную железу и наблюдают. Обмен веществ снижается, развиваются отеки. Значит, щитовидная железа регулирует обмен веществ и водный обмен. Удалят паращитовидные железы, маленькие «го-

рошины» около щитовидной железы, в крови падает уровень кальция, а без него наступают судороги. Значит, обмен кальция контролируют эти «горошины».

Заключения, однако, следует делать аккуратно, чтобы не получилось как в анекдоте:

— Где у таракана уши?

— В ногах.

— Как доказали?

— Он убегал от крика, а когда ноги оторвали, убегать перестал, сколько ни кричали.

У каждого органа своя функция, своя забота. Сердце перекачивает кровь. Легкие усваивают кислород. Глаза глядят. Уши слушают.

Но бывает и не так.

Давайте вспомним. Из желудка пища попадает в двенадцатиперстную кишку. Она совсем небольшая, двенадцать перстов, но очень важная. В нее, как ручьи, впадают протоки из двух органов. Справа — желчный проток из печени. Слева — проток из поджелудочной железы. Несет он пищеварительные соки, содержащие в основном ферменты для переваривания белков. Ферменты желчи переваривают жиры.

Съел человек кусок мяса, открылись протоки, печеночные ферменты занялись жиром, а ферменты поджелудочной железы — белками. Так и думали многие годы, что поджелудочная железа имеет одну заботу: вырабатывать пищеварительный сок и отправлять его по своему протоку в двенадцатиперстную кишку. До 1889 года. А в 1889 году немецкие исследователи Оскар Минковский и Иоганн Меринг положили на операционный стол собаку и удалили поджелудочную железу. На следующий день в крови оперированного животного появилось избыточное количество сахара. Потом его уровень повысился, потом еще... Развилось состояние, подобное болезни человека, именуемой диабетом. Через две недели собака погибла.

Не сразу, конечно, сделали вывод о том, что в поджелудочной железе расположен специальный аппарат, регулирующий уровень сахара в крови. Если бы после опытов 1889 года это признали, то уподобились бы открывателям ушей у таракана. Мало ли почему подскочил уровень сахара и наступила смерть. Может быть, именно потому, что в двенадцатиперстную кишку перестал поступать пищеварительный сок. Или из-за тяжелой

хирургической травмы: операция по удалению поджелудочной железы очень тяжелая.

Для доказательства удалили почти всю железу вместе с протоком. В теле собаки оставался маленький краешек органа, его $^1/_8$ часть. Диабет не развивался. Но стоило изъять этот кусочек уже без тяжелой операции, наступала болезнь и смерть. Значит, в проток, идущий к двенадцатиперстной кишке, поступают пищеварительные соки, а в кровь, минуя проток, что-то еще более важное. Русский исследователь Леонид Васильевич Соболев в 1900 году придумал остроумную операцию. Он перевязал проток. Железа раздулась и погибла. Она перестала вырабатывать пищеварительный сок. Клетки разрушились и рассосались. Но не все. Островки особых клеток, располагавшихся между тонкими ходами, из которых формируется проток, не погибли, а, наоборот, получив «жизненное пространство», разрослись.

Эти скопления клеток были описаны в 1869 году Паулем Лангергансом и называются с тех пор «островками Лангерганса». Соболев предположил, что именно они вырабатывают не пищеварительный сок, а гормон, контролирующий уровень сахара в крови.

Так и оказалось. Через несколько лет именно из этих островков, увеличенных посредством перевязки протока, был выделен инсулин.

В учебниках теперь пишут: «Поджелудочная железа анатомически едина, однако в действительности здесь имеются два совершенно разных органа: один — пищеварительная железа с весьма активной внешней секрецией, другой — железа внутренней секреции».

Вот так открыли в свое время новый орган внутри старого. Открыли инсулярный аппарат, вырабатывающий важнейший для жизни гормон — инсулин. Расстроится функция этого органа, расположенного в поджелудочной железе, не пищеварение страдает. Развивается тяжелая болезнь — диабет.

— Эдак мы далеко зайдем. Начнем считать открытием нового органа, если ученые опишут неизвестную функцию ранее известного органа.

— Что значит далеко зайдем? Чем дальше, тем лучше. Если бы открыли функцию аппендикса, то можно было бы считать, что открыли новый орган.

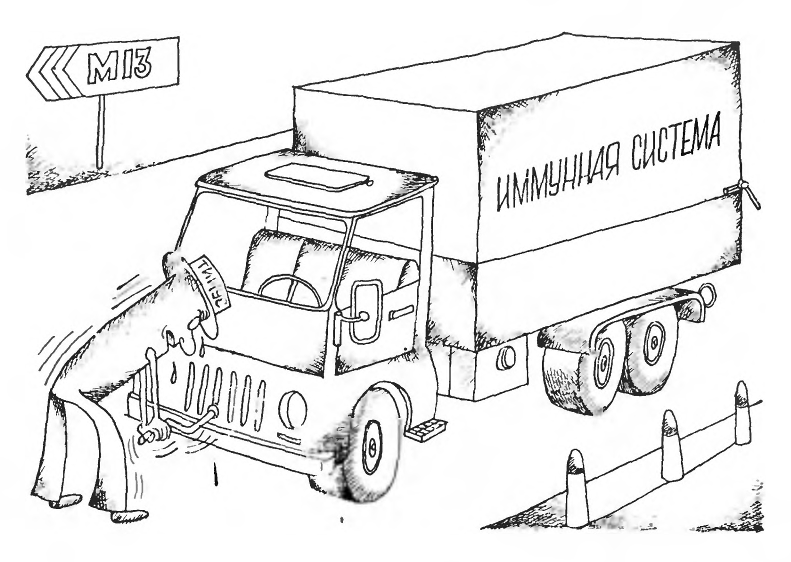
— А действительно, для чего аппендикс?

— Да уж, конечно, не для того, чтобы люди болели аппендицитом и давали работу хирургам.

— Но ведь после его удаления никаких расстройств не бывает. Значит, у него нет какой-либо уникальной функции.

— Вот так и про тимус думали.

Рассказ про тимус надо начинать с Австралии. 1960 год. Мельбурн. Институт медицинских исследований имени Вальтера и Элизы Холл. Институт, который в течение нескольких лет приобрел мировую известность. В последующие годы его известность будет возрастать. Открытия в области иммунологии, совершаемые в Холл-институте, будут удивлять мир. Но уже в 1960 году к институту приковано внимание. Не только его директор — нобелевский лауреат за иммунологию Фрэнк Бернет, но и его ученики, начинающие исследователи Густав



Носсал и Джек Миллер уже заявили о себе. Через несколько лет они станут очень известны. Носсал займет пост директора Холл-института. Ему будет посвящена не одна страница книги. Заведующим крупнейшим отделом этого института станет Миллер. Но о его работах уже сейчас необходимо рассказать.

В 1960 году Джек Миллер был направлен в Лондон-

ский национальный институт медицинских исследований, чтобы заняться выяснением роли тимуса в иммунитете.

Почему тимуса, а не печени? Были ли какие-нибудь предпосылки, чтобы ставить такую цель?

Сейчас этот вопрос звучит наивно. Все знают, что тимус — центральный орган иммунной системы. Но в 1960 году о тимусе было известно совсем немного. Знали, что этот небольшой орган расположен в самой нижней части шеи, сразу же за грудиной; что он имеет форму двухконечной вилки, почему и называется по-русски вилочковой железой; что эта железа почти полностью атрофируется у взрослых, хотя у новорожденных она довольно большая.

Вес тимуса новорожденного ребенка — 15 граммов. Если младенец весит три килограмма, то тимус составляет 0,5 процента, у 40-летнего человека вес тимической ткани не превышает 3 граммов, то есть 0,005 процента веса тела. В 100 раз меньше! Его фактически нет. А иммунитет есть. И сорокалетние, пожалуй, наиболее устойчивы против всякой микробной нечисти.

Так что предпосылки скорее были против значения тимуса в работе иммунной системы. Но были и «за». Правда, теперь задним числом все видят эти предпосылки. А тогда их разглядел только Бернет.

В начале 1960 года он зашел в лабораторную комнату к Джеку Миллеру.

— У меня к вам просьба. Покопайтесь в литературе и подберите аргументы за и против того, что тимус играет роль в иммунитете. Если эти аргументы покажутся вам существенными, продумайте наиболее эффективный экспериментальный подход для подтверждения или опровержения идеи.

— Как скоро это нужно сделать? Я ведь через две недели еду в Лондон на стажировку, и у меня куча всяких срочных дел.

— А вы оставьте все дела. Я хочу, чтобы вашей темой во время стажировки была проверка «тимусной версии».

Через неделю Миллер выложил главные аргументы.

За: 1. Большинство тимоцитов, клеток тимуса, внешне ничем не отличаются от лимфоцитов — клеток лимфатических узлов. Эти последние являются главной фигурой иммунитета.

2. При развитии организма клетки, подобные лимфо-

цитам, раньше всего, еще до рождения, появляются в тимусе, а уже потом в лимфатических узлах, селезенке и в крови.

Против: 1. У взрослых тимус атрофируется и замещается жировой тканью.

2. Удаление тимуса не приводит ни к каким осложнениям, по крайней мере в ближайшие месяцы после операции.

— У кого удаляли тимус? — спросил Бернет.

— У взрослых, — заулыбался Миллер и добавил: — Для проверки версии тимус надо удалять у новорожденных.

Им обоим было все понятно. Такой путь прямо вытекал из бернетовской теории иммунитета. По этой теории иммунитет созревает лишь после рождения. Может быть, у новорожденных этот орган большой потому, что запускает всю систему?

Еще через неделю Миллер уехал в Лондон.

Первые же опыты по удалению тимуса у новорожденных мышат подтвердили «тимусную версию».

После тимэктомии, так называется операция по удалению этого органа, мышата остаются иммунологически неполноценными до самой смерти, которая наступает через 2—3 месяца. Они отстают в росте, у них постоянно воспалена кожа, нескончаемые поносы, чувствительность к инфекциям повышена. Антитела вырабатываются плохо. Лимфоцитов в крови почти нет. Иммунитет так подавлен, что чужеродная кожа, пересаженная от других мышей и даже от крыс, не отторгается.

Если таким иммундефицитным мышам пересадить тимус или ввести в кровь тимические клетки, все нормализуется. Значит, действительно тимус необходим, чтобы запустить работу иммунной системы.

В 1961 году в журнале «Ланцет» появилась первая публикация Джека Миллера о тимусе. Статья называлась «Иммунологическая функция тимуса».

Так был открыт центральный орган иммунитета. Им оказалась давно известная анатомам вилочковая железа с латинским названием «тимус». Только раньше никто не знал, что делает в организме тимус. Теперь знают: без него не могут начать работать лимфоциты, которые расселены по всем лимфатическим узлам, в селезенке, циркулируют в крови, чтобы узнавать и уничтожать чужеродные клетки.

Произошло ли открытие нового органа? По-моему, да.

— А все-таки, неужели все органы уже известны и остается искать лишь их новые функции? Неужели в человеческом теле нет неизвестных земель?

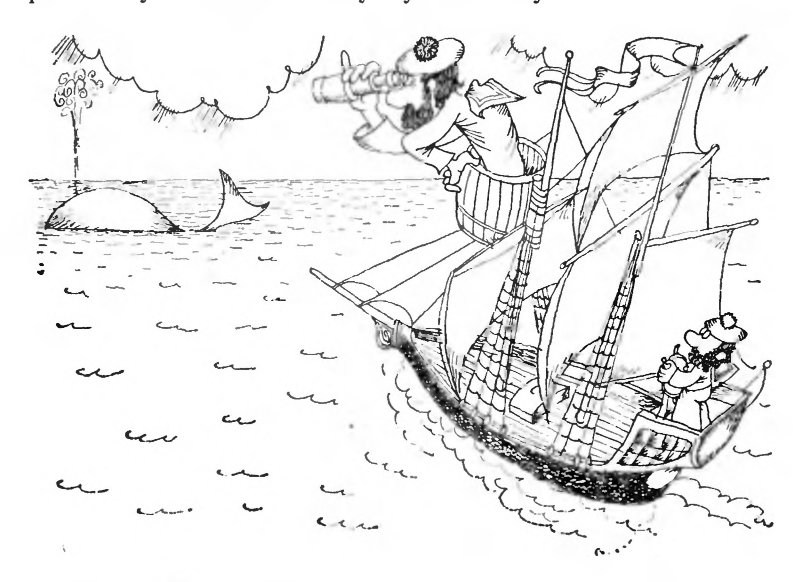
— Есть, не печальтесь. Даже знают, что он делает, этот орган, какие клетки вырабатывает, чем занимаются эти клетки и где живут. Но где сам орган, неизвестно.

— Значит, его еще предстоит открыть? Когда же это произойдет?

Когда-то мелвилловский капитан Ахав, смельчак и фанатик, бороздивший волны в поисках своей судьбы — белого кита Моби Дика, вышел на палубу и прибил на грот золотой дублон.

— Этот дублон достанется тому, кто первый увидит Моби Дика. — И сам день и ночь сидел в бочке, привязанной на верхушке мачты, высматривал белого кита.

Моби Диком Миллера стал секрет, с помощью которого тимус включает иммунную систему.



Как он это делает?

Возможны, по меньшей мере, три способа. Возможны, следовательно, три гипотезы. Гуморальная (то есть жид-

костная) гипотеза: тимус выделяет некое циркулирующее в крови вещество, гормон; это вещество обеспечивает созревание лимфоидной ткани в организме. Гипотеза выселения: из тимуса выходят и расселяются по всему телу лимфоциты. Наконец, гипотеза обучения: в тимус постоянно приходят клетки, не компетентные в иммунных делах, а выходят компетентные. В научной литературе их так и называют «иммунокомпетентные лимфоциты».

Так вот, Миллер, а вслед за ним и многие другие занялись поисками Моби Дика. Уже спорят, кто первый его увидел. Рассказ об этом споре впереди. Золотой дублон пока висит и, может быть, ждет тебя, читатель.

Надо сказать, что искатели Моби Дика весьма скоро обратили внимание на один факт и в связи с этим вспомнили другой.

Замеченный факт состоит в следующем: после удаления тимуса у мышат из лимфатических узлов и селезенки исчезают самые главные клетки — лимфоциты. Иммунитет не имеет голоса. Однако не все формы иммунного реагирования в одинаковой мере лишены его.

Чужеродные трансплантаты не отторгаются. А их отторжение, как уже было сказано, зависит от накопления активированных лимфоцитов, которые уничтожают чужеродных пришельцев. Иначе говоря, активированные клетки выполняют работу сами. С этим вариантом иммунитета мы уже встречались. Он называется клеточным. Его солдаты — лимфоциты-киллеры. Клеточный иммунитет у тимэктомированных животных молчит полностью.

Другая форма ответа на чужеродные субстанции — выработка антител, вы помните, носит название гуморального иммунитета. Эта форма молчит не полностью. На одни чужеродные антигены выработка антител отменяется, на другие нет.

Может быть, тимус не все определяет?

Вот тут-то и вспомнили другой факт. Факт, известный за 5—6 лет до миллеровских опытов, описанный ветеринарными врачами во главе с доктором Чангом в 1956 году. Они работали в США в штате Висконсин и изучали развитие цыплят с удаленной сумкой Фабрициуса.

Сумка, описанная в XVIII веке Иеронимом Фабри-

циусом, представляет собой нечто подобное человеческому аппендиксу, слепому отростку кишечника. Только аппендикс располагается в середине кишечника, а фабрициева сумка в самом конце. Этот орган (по-латыни Bursa Fabricius — бурса Фабрициуса) обнаружен только у птиц.

И что же?

Группа Чанга показала, что удаление бурсы у только что вылупившихся цыплят делает их неспособными вырабатывать антитела.

Вот это и вспомнили иммунологические ахавы. Как же так, почему подавляется иммунный ответ у этих цыплят? Ведь их тимус на месте. И взялись за цыплят!

В 1963 году и австралийцы и американцы опубликовали дюжину работ в трудах Конференции по тимусу. Конференция эта была организована Робертом Гудом — известным детским врачом и иммунологом Соединенных Штатов. Я говорю об этом потому, что через несколько абзацев о Гуде необходимо будет рассказать. А через десяток страниц еще и еще.

Итак, тимус у цыплят на месте, а гуморальный иммунитет не работает. В чем тут дело? Может быть, это «уши таракана»? Или у птиц не тимус заведует иммунитетом? А может быть, вывод о выключении иммунитета у бурсэктомированных цыплят не совсем точен? Ведь исследователи из штата Висконсин описали только угнетение выработки антител. Но это не весь иммунитет. Это только гуморальная форма иммунного ответа. А клеточная?

После удаления бурсы подопытным цыплятам пересадили чужеродный кожный лоскут. Отторжение чужеродной ткани — дело клеточного иммунитета, а не гуморального. Оно происходит без антител. Если клеточный иммунитет тоже выключен, кожный лоскут не отторгнется. Лоскут пересадили и стали наблюдать. Через 12 дней он отторгся. По этой форме иммунного ответа цыплята без бурсы ведут себя как нормальные.

Другой группе цыплят удаляли тимус. Все наоборот: чужеродная кожа у них не отторгается, а способность вырабатывать антитела сохраняется. Она снижена, неполноценна, но сохраняется.

Вывод бесспорен: тимус контролирует развитие той части лимфоидной системы, которая обеспечивает иммунный ответ клеточного типа; сумка Фабрициуса конт-

ролирует деятельность другой составной части иммунной системы — гуморальной, проявляющей себя выработкой антител.

Это у птиц. А как же у млекопитающих и у человека? Ведь у них нет сумки Фабрициуса. Или подобный ей орган где-то спрятался? А может быть, млекопитающие обходятся без такого органа, который контролирует развитие системы гуморального ответа? Может быть, все запускает тимус и не надо искать орган, выполняющий функцию птичьей бурсы?

Нет, надо. Есть такой орган! Неизвестно где, но есть.

Доказал это Роберт Гуд.

Как раз в эти годы детский врач и иммунолог Гуд изучал и старался вылечить детей с врожденными уродствами иммунной системы. И вот что оказалось. Бывают врожденные дефекты, когда полностью воспроизводится картина отсутствия тимуса. Клеточный иммунитет молчит, чужеродные трансплантаты не отторгаются, а выработка антител хоть и снижена, но есть. У таких детей действительно недоразвит тимус, они бестимусные. К счастью, таких уродств немного, один случай на 100 тысяч родившихся.

Другой тип уродства иммунной системы — точная аналогия бурсэктомированных цыплят. Клеточный иммунитет в порядке, но антител эти дети не вырабатывают. Никаких. Нет даже белков, которые могут быть защитными антителами. Гуд так и назвал эту болезнь «агаммаглобулинемия», то есть отсутствие гамма-глобулинов в крови.

Самое главное для нашего рассказа то, что тимус при агаммаглобулинемии нормальный. У этих детей недоразвит или полностью отсутствует какой-то другой орган. Орган, подобный по своей сути сумке Фабрициуса птиц. Но что это за орган, никто не знает. Ясно, что он вырабатывает клетки, которые поселяются в лимфатических узлах и в селезенке, чтобы продуцировать антитела. Но где он?

Аналог сумки Фабрициуса еще предстоит открыть. Когда?

Может быть, завтра.

— Следовательно, иммунная система каждого организма имеет два главных органа, не так ли?

— Так?

— Один, тимус, заведует выработкой лимфоцитов, способных превращаться в киллеры, а второй, сумка Фабрициуса или ее неоткрытый аналог, заведует выработкой лимфоцитов, способных продуцировать антитела. Правильно?

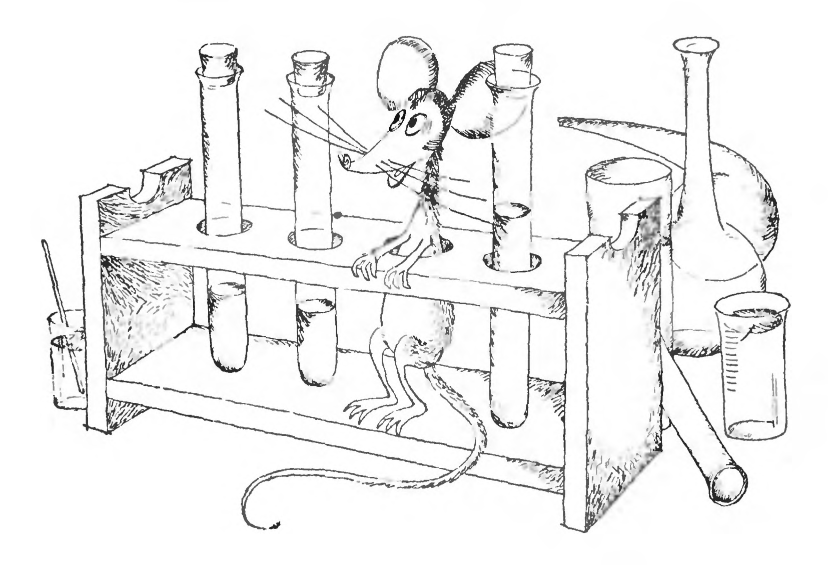
— Да. Почему вы это повторяете?

— Потому что у меня есть вопрос: если тимус заведует клеточным типом иммунного ответа, то почему после его удаления нарушается выработка антител? Почему она снижена, неполноценна?

Именно этот вопрос в течение нескольких лет не давал покоя иммунологам. Именно он не позволял окончательно разделить иммунную систему на две подсистемы. Было ясно, что они существуют, но как-то связаны. А как?..

Науку нередко сравнивают с искусством. Доклад крупнейшего иммуногенетика Жана Доссе на конгрессе трансплантологов в Гааге так и назывался «Наука и искусство».

Действительно, эти два потока человеческой культу-



ры имеют много общего. Наука, как и искусство, может быть классической и прикладной. И то и другое требует жертв, полной отдачи сил, заставляет посвятить себе всю

жизнь. И там и там необходимо озарение, чтобы по-новому решить еще не решенную проблему. В обоих случаях многое зависит от метода. Нередко нужно создать совершенно новый метод. И еще необходима образность. В искусстве больше, в науке меньше.

В науке — точность. Самое главное — точность. Она и отличает науку от искусства. Точность и воспроизводимость. Созданное одним исследователем в любой точке Земли может быть воспроизведено в другой точке на основании описания метода и использованных материалов. В искусстве это невозможно. Образность невоспроизводима. Джоконду не смог бы воспроизвести сам Леонардо да Винчи. Лилии Клода Моне и голубые танцовщицы Эдгара Дега также невоспроизводимы.

В 1970 году в канадском городе Торонто искусствоведами по инициативе ЮНЕСКО был проведен эксперимент. Несколько десятков тысяч жителей получили по десять прекрасно изготовленных больших цветных карт. На каждой были воспроизведены по десять репродукций известных и менее известных художников всех времен и направлений. Там были и картины эпохи Возрождения, и классики голландской школы, и кубисты, и сюрреалисты. Был представлен импрессионизм и абстракционизм. На каждой карте было и то, и другое, и третье. Имена художников и названия картин не указали, чтобы не гипнотизировать известными шедеврами.

Получивший десять карт человек должен был на каждой отметить картину, которая ему больше всего нравится. Каждый отметил десять самых лучших с его точки зрения картин. Получилось несколько сот тысяч ответов. Цифра более чем достаточная для статистики. И как вы думаете, что вышло на первое место? Импрессионизм: Клод Моне, Эдгар Дега, Огюст Ренуар, Анри Матисс, Винсент Ван-Гог и другие.

Образность, подача самого главного в одном сконцентрированном аккорде, столь свойственная импрессионизму, — нередкое качество лучших научных экспериментов, обобщений или теорий.

Японец по происхождению, Таяши Мэйкинодан всю жизнь живет в США. В течение многих лет он работал в биологическом отделе Оук-Риджской национальной лаборатории. Именно там он вместе со своими сотрудниками создал очень плодотворный для иммунологии метод исследования. Называется этот метод культурой

клеток ин виво. In vívo в переводе с латыни означает «в живом организме».

До Мэйкинодана знали, широко пользовались и пользуются сейчас культивированием клетки in vitro, то есть в стекле. Некоторые клетки крови, соединительной ткани, почки или раковые могут быть помещены в питательный раствор, налитый в специальные пробирки, в стекло. Они живут, функционируют и размножаются в культуре ин витро.

Но некоторые клетки не могут жить в пробирке. Питательные растворы, даже самые совершенные, недостаточно хороши для них. Воспроизвести все условия, весь комфорт жизни, который они имеют в омываемых кровью тканях целостного организма, невозможно ни в какой пробирке. К таким клеткам относятся лимфоидные иммунокомпетентные клетки.

Как же их культивировать? Как изучать их жизнь? Нужен какой-то специальный метод. Без такого метода невозможно узнать закономерности их жизни, нельзя сравнить потенции клеток из разных тканей — из селезенки, из лимфатических узлов, из тимуса, из костного мозга.

Мэйкинодан создал такой метод. В качестве пробирки он использовал мышь. Живую мышь со всеми возможностями целостного организма обеспечивать жизнь помещенных в него клеток. А чтобы собственные клетки не работали и не мешали изучать жизнь помещенных в такую «пробирку» клеток, Мэйкодан облучал мышь рентгеновскими лучами. Собственные клетки были убиты, а которые он культивировал (теперь уже в культуре ин виво) — жили, функционировали, размножались.

Их деятельность можно изучать в изолированном виде! Живут и работают только они, никакие другие не мешают.

За десять лет экспериментирования Мэйкинодан и его сотрудники сделали, казалось бы, все, что можно. Все, чтобы узнать особенности функционирования иммунокомпетентных клеток, способных вырабатывать антитела. Они выяснили, что клетки селезенки — самые активные продуценты антител, на втором месте стоят клетки из лимфатических узлов, совсем слабо работают клетки тимуса, а костномозговые вообще не могут синтезировать антитела.

Брали клетки новорожденных животных и описывали

особенности их работы. Потом клетки стариков, больных раком. Узнали, сколько иммунокомпетентных клеток в одной селезенке и во всей мыши, как на них действуют различные химические вещества и факторы физической природы. Определили темп их размножения и многое, многое другое.

Казалось бы, выжали из своего метода все. Поставили все возможные варианты опытов, которые только могли придумать за 10 лет. И все-таки самое интересное упустили! Упустили то, что сделали, пользуясь их методом, Миллер и Митчел в Австралии в 1968 году.

Опять тот же Джек Миллер, который начал удалять тимус у новорожденных и открыл его центральную роль. По-видимому, постоянно размышляя о роли тимуса и сумки Фабрициуса, о двух типах лимфоцитов, он оказался более подготовленным, чем Мэйкинодан, чтобы поставить решающий эксперимент.

Действительно, трудно понять, почему Мэйкинодан не проделал такой эксперимент, который поставили в Австралии. По-видимому, он был увлечен изучением работы каждого типа клеток в отдельности. Ему ни разу не пришло в голову смешать разные клетки.

Мэйкинодан работал в стиле истинного классицизма, Миллер — в стиле лучшего импрессионизма. Он вместе со своими австралийскими коллегами поступил следующим образом: в культуру ин виво поместили 10 миллионов тимусных клеток и подсчитали количество накопившихся клеток — продуцентов антител. Экспериментаторы знали о невысоких в этом отношении возможностях тимоцитов и не удивились, когда увидели, что накопилось всего 45 антителопродуцентов. Параллельно они поместили в такую же культуру 10 миллионов костномозговых клеток, которые и вовсе не умеют работать. Образовалось всего 22 антителопродуцента. В третьей (главной) группе опыта была смесь клеток тимуса и костного мозга, по 10 миллионов штук каждого типа. В культуре ин виво должно было накопиться 67 антителопродуцентов: 45 за счет тимоцитов и 22 за счет костного мозга.

А их оказалось 1250! Почти в двадцать раз больше, чем ожидалось!

Вот оно что: эти клетки работают только вместе, при тесном контакте. Кооперация клеток при иммунном ответе. Так это и было названо. Или они работают сообща, или одни клетки заставляют работать другие.

Этот вопрос австралийцы решили сами. В следующей же их публикации говорилось, что все антителопродуценты происходят из костномозговых клеток. Тимоциты всего лишь помощники, без непосредственного участия которых костномозговые клетки не включаются в работу.

Прошел год с момента выхода в свет статей Митчела и Миллера. Появилось еще два десятка публикаций. Круг замкнулся. Вся иммунная система организма прорисовалась в виде двух раздельно проживающих, но совместно работающих клеточных систем. Их стали обозначать буквами Т и В.

Ввел в обиход эти символы известный английский профессор, председатель комитета по иммунологическому образованию Международного общества иммунологов Иван Ройт. В 1969 году он написал научный обзор о работах по взаимодействию клеток при иммунном ответе. Для удобства громоздкое слово «тимусзависимые» обозначил символом Т, а бурсозависимые — символом В. Символы прижились, и теперь все ими пользуются. Т-клетки, или Т-лимфоциты, своим возникновением обязаны тимусу. В-клетки, или В-лимфоциты, не зависят от тимуса. Они возникают и живут в костном мозге, где Т-клеток нет. В тимусе нет В-клеток, только Т, а в костном мозге только В. Во всех остальных лимфоидных органах (в лимфатических узлах, селезенке и в крови) есть обе популяции. Там-то, в периферических лимфоидных органах, они встречаются, кооперируют и совместно работают. Поэтому, если хочешь восстановить пораженный болезнью иммунитет, позаботься об обеих клеточных системах, о Т- и В-лимфоцитах.

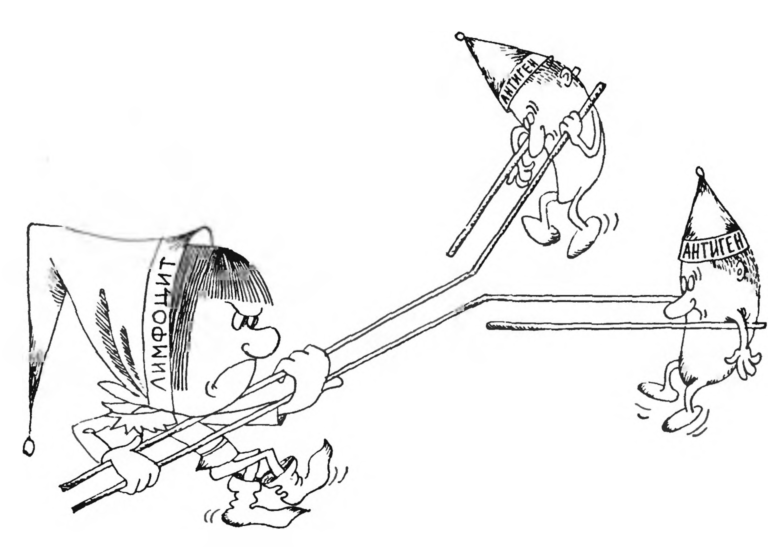
— Как же кооперируют Т- и В-лимфоциты? Что значит их взаимодействие? Они что-то друг другу передают? Эти события относятся, наверное, к молекулярной биологии. Известны ли они?

— Да, в иммунологии несколько молекулярно-биологических проблем: строение молекулы иммуноглобулинов, расшифрованное в своей основе; структура активных («узнающих») центров антител, которую еще предстоит расшифровать; строение рецепторов, которыми лимфоциты узнают чужеродные антигены и посредством которых взаимодействуют друг с другом.

— Последняя проблема, наверное, особенно увлекательна.

— Вы правы.

Взаимодействие клеток для их совместной работы интересует не только иммунологов. Это общебиологическая загадка. И прорыв иммунологов в этом направлении способствовал популярности новой иммунологии, придал ей притягательную силу для специалистов разного профиля и для неспециалистов медиков или биологов. А постановка таких проблем, как поддержание генетической индивидуальности организма, пересадка органов, лечение рака, взаимодействие клеток, вызвала общечеловеческий интерес.



Т- и В-лимфоциты вступают во взаимодействие, только когда в организм проникают чужеродные клетки или вещества-антигены. Эти чужеродные вещества служат сигналом для начала всего иммунного ответа, заканчивающегося превращением В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие антитела. А взаимодействие клеток и есть самое начало всей цепи событий.

Любопытно, что для полноценного взаимодействия, начала кооперации Т- и В-лимфоцитов, нужна еще третья клетка. Небезызвестный мечниковский макрофаг,

о котором раньше думали, что он только пожиратель посторонних частиц. Теория Ильи Ильича Мечникова заиграла новым светом. Оказывается, выработка антител без макрофагов невозможна. Они необходимы при запуске всего процесса взаимодействия Т- и В-лимфоцитов.

Молекулы антигенов очень разные, но у них есть и некоторые общие характеристики. Это обязательно крупные молекулы, или, как их называют, макромолекулы. Действительно, маленькая молекула не может нести на себе признаки работы чужеродной генетической системы. Помимо величины, антигенные молекулы отличаются и тем, что несут специфические группировки атомов, так называемые гаптенные группы. Именно против этих групп нацелены активные центры антител. Гаптенные группы расположены на несущей части молекулы как на каркасе. Несущая и гаптенная части молекулы антигена являются главными в нашем рассказе.

Т-лимфоциты способны соединяться с несущей частью антигенной молекулы. Это соединение антигена с рецепторами Т-лимфоцита и является первым шагом во всем процессе взаимодействия клеток. Поскольку антигенных молекул много, появляется много оторванных «плавающих» рецепторов с присоединенными к ним антигенами.

Плавающие конструкции выглядят так. Рецептор представляет собой иммуноглобулин, то есть «мальчишескую рогатку». «Рукояткой» он был связан с лимфоцитом, а к двум концам «рогатины» присоединились своими несущими частями антигены. Гаптенные части торчат наружу. Вот такие оторванные «рогатины» с выставленными наружу гаптенными участками чужеродных молекул и плавают.

На сцену выходит макрофаг, имеющий на своей поверхности участки, которые питают особое сродство к оторванному концу «рогатки». «Рогатки» присоединяются к нему и выстраиваются как солдаты, ощетинившиеся наружу гаптенными частями молекул антигенов.

Рецепторы В-лимфоцитов не способны соединяться с несущей частью антигенной молекулы. Они имеют сродство именно к гаптенной ее части. И вот эта щетина «рогатины», выстроившаяся на макрофаге, схлопывается с рецепторами В-лимфоцита. Каждый рецептор соединяется с гаптенной группой. Происходит «короткое замыкание» одновременно через дюжину или сотню кон-

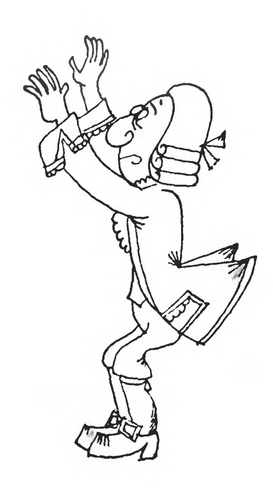
тактов. Эта встряска и служит сигналом включения В-лимфоцитов в работу, состоящую в размножении и выделении антител со специфичностью собственных рецепторов, то есть антител против чужеродного антигена.

Только рядом обязательно должен быть Т-лимфоцит с оторванными рецепторами. Без него сигнал не сработает. Для В-лимфоцита нужно подтверждение, и Т-лимфоцит дает его. Химическая природа подтверждения еще неизвестна. Его называют индуктором иммунопоэза, веществом, стимулирующим иммунный ответ у В-лимфоцита, или вторым сигналом, необходимым для начала выработки антител.

Таковы молекулярные события, происходящие между Т- и В-лимфоцитами при участии макрофага. События, необходимые для запуска всего процесса выработки антител.

Для включения клеточного ответа, выражающегося, как вы помните, в накоплении лимфоцитов-киллеров, участия В-лимфоцитов и макрофагов не требуется. Т-лимфоцитам достаточно общения друг с другом и одного сигнала, приходящего от присоединения чужеродного антигена. Они начинают размножаться, число их увеличивается. Их способность узнавать чужестранцев, соединяться с ними и уничтожать усиливается. Возникает армия лимфоцитов-эффекторов.

ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ, КРИМИНАЛИСТИКА



— Раньше было сказано, что иммунологическую природу отторжения пересаженного органа открыл сэр Питер Медавар, не так ли?

— Точнее, доказал. Первооткрыватель в науке — понятие всегда несколько условное. Каждый исследователь работает в подготовленном предыдущими учеными здании науки. Как писал Роберт Оппенгеймер: «Обычно смысл открытого в 1964 году становится ясен лишь в контексте открытий 1955, 1950 или еще более ранних лет. Именно там нужно искать те условия, которые подготовляли новые открытия; там зародились концепции, в свете которых делаются эти открытия, там лежат истоки языка и традиции».

— Исаак Ньютон сказал еще лучше: «Если я видел дальше, чем другие, то потому, что я стоял на плечах у гигантов».

— Он тысячу раз прав, у всех открытий были и будут предтечи. У Пастера — Дженнер, у Медавара — Каррель. Да и не только Каррель. Рассказ о Медаваре следует начинать с Холмана.

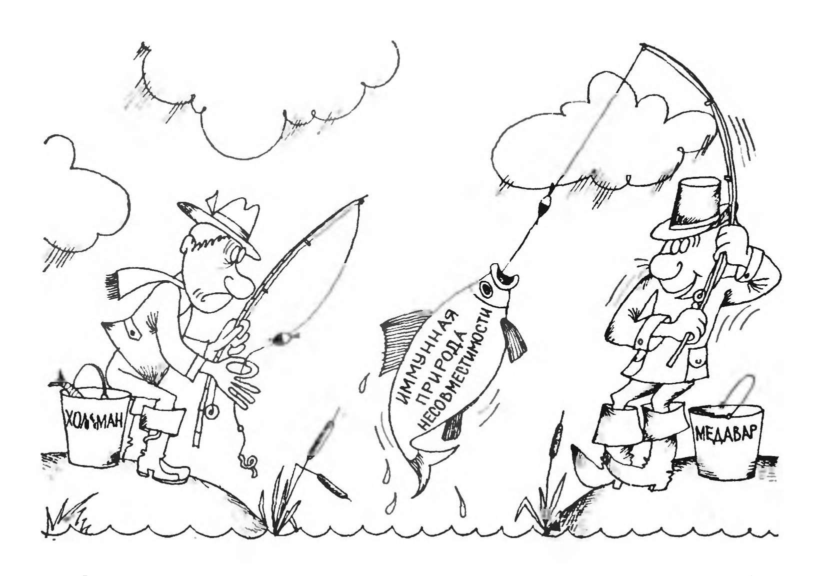
В 1923 году молодой венский хирург Эмиль Холман занимался пересадкой кожи с целью лечения кожных поражений у детей. Для этого на пораженные поверхности он трансплантировал по 150—170 маленьких кусочков кожи, взятой от доноров. Трансплантаты временно приживались и способствовали выздоровлению. Но в некоторых случаях развивались странные явления. Через несколько дней после повторной пересадки дети начинали плохо себя чувствовать, у них появлялась сыпь на всем теле. Доктор Холман вспомнил, что чужеродные белки при повторном введении могут вызывать иммунизацию, и стал в таких случаях удалять ранее пересаженные лоскуты кожи.

После этого наблюдения Холман начал производить пересадку кусочков кожи не от случайных доноров, а сознательно выбирая их. Так, чтобы одному ребенку при первой пересадке попали лоскуты от двух разных людей, а при повторной пересадке от первых двух и от третьего, кожу которого этому ребенку в первый раз не пересаживали.

Холман обнаружил удивительный факт. Если для повторной пересадки брали кожу от того же донора, что и для первой, то пораженные кожные лоскуты

отторгались вдвое быстрее первых. Если же для повторной операции использовали кожу нового донора, то ускоренного отторжения не происходило.

Эмиль Холман сделал потрясающе точное предположение, которое могло бы лечь в основу изучения природы несовместимости тканей. Он писал: «Представляется вероятным предположить, что каждая группа трансплантатов вызывает появление своих собственных антител, которые ответственны за последующее исчезновение пересаженной кожи».



Он сделал предположение, но больше не разрабатывал проблему, не продолжал исследований.

Вот почему честь открытия и обоснования иммунологической природы отторжения несовместимых тканей принадлежит английскому ученому Питеру Медавару, хотя он начал работать на 20 лет позже. Но именно он нанес на карту иммунологии реакции тканевой несовместимости.

Во время второй мировой войны доктор Медавар совместно с хирургом Томасом Гибсоном занялся совершенствованием методов пересадки кожи, столь необходимых в военное время. Начали они с повторения опытов Холмана и убедились, что во второй раз трансплантат, взятый ими от того же самого донора, отторгается

значительно быстрее, чем в первый, демонстрируя роль иммунизации организма первичным трансплантатом.

В отличие от Холмана Медавар не ограничился предположением. Он провел сотни экспериментов на животных, изучил микроскопическую картину отторжения и определил специфичность иммунизации, получив, таким образом, главные доказательства иммунной природы отторжения. В 1944 году Медавар опубликовал статью «Поведение и судьба кожных трансплантатов у кроликов». В этой работе было доказано, что механизмы, посредством которых отторгается чужеродная кожа, принадлежат к категории иммунных реакций.

Откройте любой учебник, спросите кого угодно, кто первооткрыватель иммунной природы несовместимости тканей. И вы получите правильный ответ — лауреат Нобелевской премии сэр Питер Медавар. А все-таки и до него уже много было сделано. В 1910 году Алексис Каррель сказал: «Ищите природу несовместимости не в хирургических неудачах, а среди биологических причин». В 1924 году Эмиль Холман заподозрил иммунную реакцию. А в 1944 году — Питер Медавар открыл ее, вернее, доказал всему миру, что это так.

Любопытно, что Холман не оспаривал чести открытия. В 1957 году, уже на склоне лет, в одной из своих публикаций, вспоминая ранние работы и свое недоказанное предположение, он писал: «Какую блистательную возможность мы упустили!»

— Скажите, какое иммунологическое открытие домедаваровского и даже дохолмановского периода имеет наибольшее отношение к проблеме несовместимости тканей при пересадках?

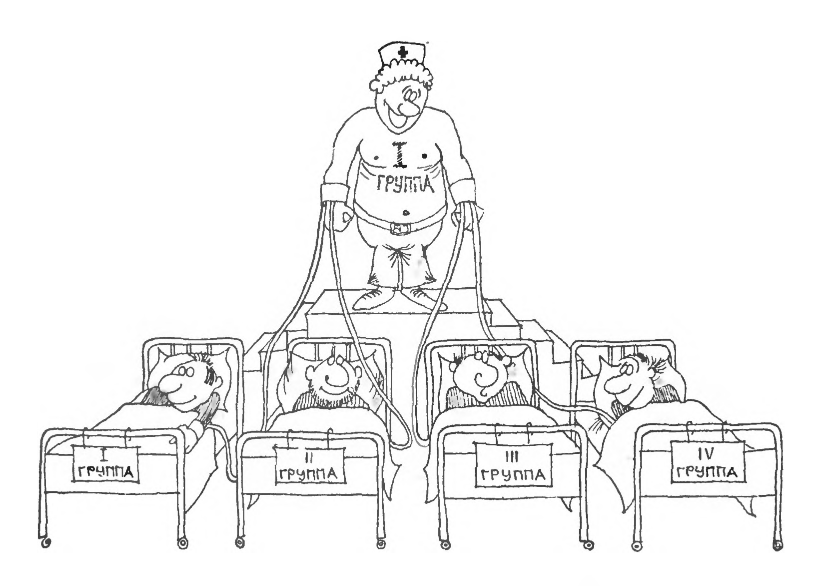
— Конечно, открытие групп крови. Карл Ландштейнер был одним из тех «гигантов, на плечах которых стоял» Питер Медавар.

— Вы имеете в виду группы крови, которые определяют перед переливанием крови, чтобы не было осложнений от несовместимости крови?

— Да, именно эти группы крови. Сейчас о них знают все. У большинства жителей крупных городов Советского Союза в паспорте стоит штамп с обозначением их групп крови. У меня, например, на 5-й странице паспорта в официальный штамп вписано «Группа В (III), Rh+».

Переливание крови чаще всего процедура неотложной экстренной помощи. При автомобильной катастрофе или другой травме, сопровождающейся большой потерей крови, определять группу некогда ни у пострадавшего, ни у донора, готового дать кровь. А посмотреть в паспорте — одна секунда.

Несовместимость крови — это, конечно, одно из проявлений несовместимости тканей вообще. Только с кровью проще. Ее вливают, чтобы заместить потерянную на один-два дня. Потом вновь наработается своя



собственная. Когда же пересаживают кожу, почку, сердце, необходимо, чтобы они служили всю жизнь. Поэтому кровь подобрать легко, надо учесть только самое главное: АВ0 — антигены, от которых зависит немедленное склеивание эритроцитов. Остальными антигенами можно пренебречь. В течение нескольких дней они не мешают. Вот и казалось до Медавара, что причина отторжения кожи и других органов неиммунологическая. Ведь удается же переливание путем несложного подбора групп крови, а подбор кожи или почки по этим группам ничего не дает.

Карл Ландштейнер получил очень широкое образование. Это не было заслугой только медицинского фа-

культета Венского университета. Большой научный кругозор — результат собственной неуемности.

Официальное обучение — всегда лишь основа. На этой почве и строятся большие знания, широкий кругозор. Частично отбрасыванием ненужного и главным образом поисками дополнительных знаний.

«Audiator et altera pars» — «Выслушай и другую сторону». И Ландштейнер, боясь односторонности своих учителей, ходил на лекции их оппонентов. Он не принимал на веру точку зрения одних ученых, не познакомившись с противоположной точкой зрения.

Студент-медик, полюбивший химию, он еще увлекался иммунологией. Сочетание этих двух увлечений помогло ему стать иммунологом совершенно нового направления.

Ландштейнер окончил университет в 1891 году. Работал в университетских клиниках, в Институте гигиены, а затем в Институте патологии города Вены. Здесь Ландштейнер начал свои оригинальнейшие для того времени иммунологические исследования. Ежегодно он публиковал пять-десять работ. С каждой новой работой все яснее и четче становилась научная индивидуальность молодого исследователя. И параллельно создавался ранее неизвестный аспект иммунологии.

Химическое мышление приближало да и приближает биологию к уровню точных наук. В те времена, на заре точной биологии, химическое мышление разделило на две стороны единый процесс иммунитета.

Одна сторона — реакция организма на чужие, инородные, тела или вещества, микробы или белки, попавшие в кровь или ткани.

Другая — природа веществ, включающих иммунологические реакции организма. К тому времени эти вещества-включатели получили общее название «антигены». Например, микробы или бараньи эритроциты в организме кролика вызывают ответную реакцию, в частности выработку антител. Повинны в этом антигены. Назвать еще не значит понять. Слово есть, но какую сущность оно выражает? Ясно только, какое действие вызывает. Этого мало. Неизвестно, как построены эти вещества, сколько и каких антигенов в различных чужеродных клетках и белках. Это было интересно.

Разрешение таких загадок приближало биологию к точности. Прямого практического интереса решение их

не представляло. Но этим научным теоретическим вопросам и посвятил жизнь Карл Ландштейнер.

Сейчас имя его стоит в ряду крупнейших иммунологов. В 1930 году Ландштейнер удостоен Нобелевской премии. А в 1900 году ему было 32 года, он был всего лишь молодым исследователем. Исследователем, интересы которого лежали далеко от каких-либо практических нужд медицины. Неудивительно, что одно из ранних наблюдений Ландштейнера, результаты которого были опубликованы в 1901 году, оставалось до поры до времени интересным, но ненужным наблюдением.

Ландштейнер нашел в человеческих эритроцитах два антигена. Потом один из них назвали А, второй, естественно, В. В процессе своих отвлеченных исследований Ландштейнер обнаружил любопытную вещь. Не то чтобы в каждом эритроците любого человека были оба антигена. У некоторых в красных кровяных клетках — только антиген А. У других только В. А у кого ни А, ни В.

И более того: там, где в эритроцитах есть антиген А, в сыворотке имеются антитела против В. И наоборот, где нет ни А, ни В, там есть антитела против обоих антигенов.

Карл Ландштейнер писал об этих любопытных закономерностях в статье со скромным названием «Об агглютинативных свойствах нормальной человеческой крови». Он совершенно не предполагал практических последствий наблюдения. Опубликовал и продолжал свои отвлеченные исследования антигенных веществ. Прошло несколько лет, прежде чем открытие Ландштейнера нашло применение в клинике.

В 1914 году началась первая мировая война.

Пирогов называл войну «травматической эпидемией». И вот такая эпидемия наступила. Было много повреждений, и очень тяжелых, и необычных Эта война отличалась от прошлых новыми видами оружия, а стало быть, и новыми видами повреждений.

Медицина опять с особенной остротой обратилась к проблеме переливания крови. Опять, потому что и в прошлые века врачи уже не раз пытались переливать кровь при различных болезнях или ранениях, и, естественно, особенно важно это было при большой потере крови. Однако все попытки сделать переливание крови рядовым практическим мероприятием повседневной ме-

дицины оставались безуспешными. Результаты были общеизвестны и неутешительны. У каждого третьего-четвертого пациента после переливания крови развивалось тяжелейшее осложнение, нередко кончавшееся смертью.

Переливание крови слишком часто приводило к потере больного. Применять эту процедуру было чрезвычайно опасно. Риск очень редко себя оправдывал.

В некоторых странах переливание крови было даже запрещено. Во Франции в XVII веке профессор Сорбоннского университета Дени совместно с хирургом Эмерецом произвели неудачное переливание крови одному безнадежному больному по просьбе его жены. Они отказывались. Но жена настояла. Больной умер. Жена подала в суд.

К чести того времени, судила врачей Французская академия наук. К чести Французской академии наук, она не осудила врачей. Французская академия запретила переливание. Но запретила мудро. Академия постановила разрешать переливание после особого одобрения авторитетной комиссии. И после каждого переливания потребовала подробного разбора результатов. Накопленные результаты подтвердили: переливание крови опасно, а в ряде случаев смертельно.

В 1914 году врачи-практики обратили внимание на «не имевшее никакого отношения к практике» наблюдение Ландштейнера. Опираясь на его исследования, врачи стали брать для переливания не любую кровь, а только ту, эритроциты которой не склеиваются в сыворотке больного.

Практически процедура свелась к определению антигенов А и В в эритроцитах донора, дающего кровь, и больного, получающего ее. Смешивали кровь донора и сыворотку больного. Если эритроциты склеивались в комочки, в крови больного есть вещества, несовместимые с антигенами донора. Значит, она не подходит. Переливать можно только кровь, совместимую по групповым антигенам.

С тех пор прошло 50 с лишним лет. Закончилась первая, отгремела и вторая мировая война. За эти годы переливание крови спасло сотни тысяч больных и раненых. Этот метод лечения применяется во всех больницах мира. Кровь переливают не только при большой потере, но и при многих заболеваниях, не связанных

с ранениями, и при сложных хирургических операциях. А все началось со скромного «отвлеченного» наблюдения молодого иммунолога.

Итак, работа Ландштейнера поделила все человечество мира на четыре группы по свойствам их крови. Вернее, по антигенам А или В. Есть первая группа, или, иначе, нулевая, потому что в ней нет ни антигена А, ни антигена В. Но есть оба антитела: анти-А и анти-В. Безантигенную кровь первой группы можно переливать куда угодно, в любую кровь — ведь в ней нет веществ, которые включают иммунные механизмы. Эритроциты эти без антигенов, не будут склеиваться сывороткой.

Зато в эту кровь нельзя переливать кровь с антигенами А или В. В сыворотке этой нулевой (первой) группы есть антитела и для А, и для В. Значит, в эту кровь можно вливать только такую же, без антигенов, нулевую (первую) группу.

Если мы повторим те же рассуждения и для других групп, нам станет ясной схема переливания: каким людям, с какой группой, какую кровь можно переливать. Предположим, у нас четвертая группа, ее называют АВ, что означает существование в эритроцитах обоих антигенов, а стало быть, отсутствие в сыворотке обоих антител. Вывод: эту группу нельзя переливать ни одной другой — всюду есть антитела либо на А-, либо на В-антиген; но в кровь этой группы можно переливать любую, люди этой группы — универсальные реципиенты. Первая (нулевая) группа, так сказать, более альтруистическая — себе меньше, чем другим. Четвертая — эгоистическая: себе больше, чем остальным. Тот же ход рассуждения можно распространить и на остальные две группы. Вторую, или А, в которой нет антигена В, но есть антитело — анти-В. На третью группу (В), где нет антигена А, но есть антитело против него.

Это рассуждение читатель может и сам сделать. Во-первых, он тогда проверит, разобрался ли, а во-вторых, избавит автора от неловкости при столь долгом повторении многочисленных А, В и «анти».

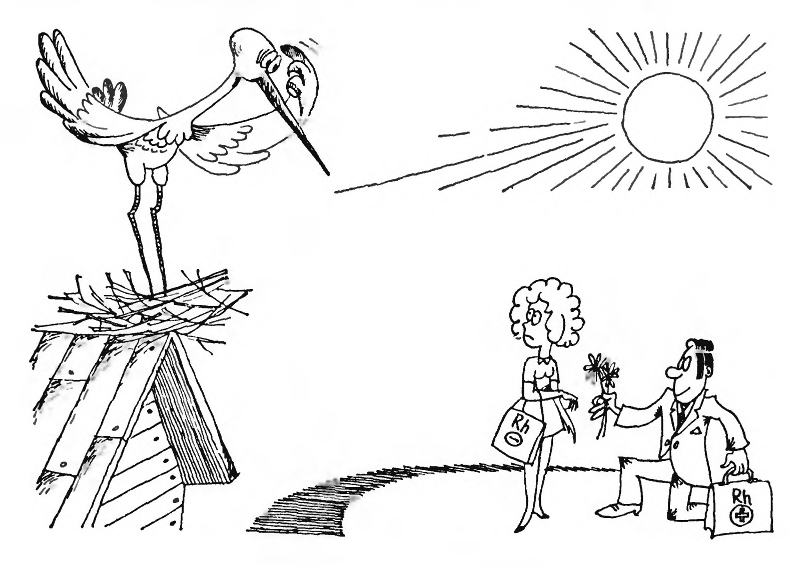
— Когда шел разговор об официальном штампе в паспорте, о группах крови, мне помнится, что в приведенном примере записано не только «Группа В (III)». После этого там стоит запятая и символы «Rh +». Что это значит?

— Это значит «резус-положительный». Тот самый резус, из-за которого у некоторых женщин бывают неприятности во время беременности, если они «резус-отрицательны».

— Все «резус-отрицательные» женщины обречены на это?

— Нет, не все. Но если женщина не имеет в крови антигена «резус», то ей хлопотно иметь «резус-положительного» мужа. Ребенок может оказаться под угрозой.

После того как врачи-практики осмыслили и применили с блеском открытие групп крови, получившее название система АВ0 (а-б-ноль), начались поиски других антигенов в эритроцитах. И в 1927 году неуспокоившийся Ландштейнер совместно с Левиным обнаружили еще четыре антигена. Двум из них присвоили наименование М и N. Из них составили единую систему MN. Двум другим — Р и р. Таким образом, стали известны уже три антигенные системы красных клеток крови, объединяющих семь разных антигенов.



Антигены М, N, Р и р оказались несущественными при переливании крови. Тем не менее (опять отвлеченно) ученые разработали способы их определения, установили, какой процент людей содержит тот или иной

антиген. Например, среди англичан 42 процента содержат антиген А, 8 процентов — В, 3 процента — АВ и 47 процентов относятся к группе 0. Среди русских 36 процентов имеют группу крови А, 23 процента — В, 8 процентов — АВ и 33 процента относятся к группе 0. По системе MN человечество делится следующим образом: 30 процентов несут антиген М, 20 процентов — антиген N и 50 процентов содержат в эритроцитах оба антигена.

Здесь перечислены далеко не все антигены, найденные к сегодняшнему дню в эритроцитах человека. Уже известно более семидесяти. Количество их день ото дня растет. Они могут встречаться в самых различных сочетаниях. Антигенная структура, взаимоотношения антигенов в эритроцитах человека так же неповторимы, как и рисунок линий на пальцах.

В 1940 году Ландштейнер совместно с Винером занялись сравнением антигенных свойств клеток крови человека и обезьян. Они ввели кроликам эритроциты обезьян макак резусов и получили иммунную сыворотку против эритроцитов этого вида животных. И вдруг оказалось, что сыворотка против обезьяньих эритроцитов склеивает эритроциты большинства людей. Следовательно, в клетках большинства людей содержится какой-то антиген, который есть в эритроцитах макак резусов. Антиген получил название резус-фактора.

Исследователи описали методику определения резус-фактора в крови человека. Выяснилось, что он содержится в эритроцитах 85 процентов жителей Америки и отсутствует у остальных 15 процентов. Соотношение резус-положительных и резус-отрицательных лиц в других странах приблизительно такое же. Только в Японии и некоторых других странах Дальнего Востока резус-положительных людей очень мало, не более 1 процента. Последующие детальные исследования показали, что есть шесть основных разновидностей антигена, которые и составляют антигенную систему «Резус». Эти антигены обозначены буквами С, Д, Е, с, d, е. Резус-положительными считаются лица, клетки крови которых содержат главный антиген системы — антиген Д.

И это открытие сначала казалось не имеющим никакого практического значения. Но уже через год было замечено одно чрезвычайно интересное совпадение.

Если в брак вступают резус-положительный мужчи-

на и резус-отрицательная женщина, у них довольно часто рождаются дети с желтухой. Эритроциты разрушаются, и пигмент из клеток выходит в сыворотку, окрашивая все ткани. Разрушение эритроцитов называют гемолизом, а желтуху у новорожденных гемолитической. Иногда эта болезнь бывает очень тяжелой, и дети умирают. Часть младенцев гибнет, еще не родившись, в последние месяцы беременности.

Если отец и мать оба резус-положительны или оба резус-отрицательны, так сказать, резус-одинаковы, такого осложнения не бывает. Не бывает его и в случаях резус-положительной матери при любом отце. В результате многочисленных наблюдений и исследований стало ясно: гемолитическая желтуха новорожденных вызвана резус-несовместимостью матери и ребенка, еще не младенца, еще плода.

Ребенок всегда наследует ровно половину своих признаков от матери и ровно половину от отца. Если отец содержит в своих клетках резус-фактор, то и ребенок может его иметь, то есть быть положительным по этому признаку. Развивается же этот ребенок в организме матери, которая может быть и резус-отрицательной. Иначе говоря, плод с наследственностью отца вырабатывает резусный антиген, которого нет в организме матери, который чужд материнскому организму. Этот резус-антиген проникает из плода в кровь матери и вызывает у нее образование антирезусных антител. Из организма матери антитела попадают в кровь ее будущего ребенка, еще плода. Они склеивают и разрушают эритроциты. Плод либо погибает до родов, либо у новорожденного ребенка развивается гемолитическая желтуха.

Когда механизм развития этой болезни был понят, стало очевидным и громадное практическое значение открытия Ландштейнера и Винера. Возможное осложнение могли уже предвидеть, могли начать искать способы предупреждения и лечения его.

Иммунизация матери резус-антигенами развивающегося плода происходит не в самом начале беременности и даже не в середине ее, а в конце. В самые начальные сроки развития эмбрион не имеет системы кровообращения — ни сердца, ни сосудов, ни крови. Нет и эритроцитов. Затем, когда все органы и клетки появляются и эритроциты начинают циркулировать по организму

плода, они еще не несут на своей поверхности резус-антигенов. Наконец появляются и они.

Однако организм матери все еще не иммунизируется ими, потому что кровь и эритроциты развивающегося ребенка не попадают в материнский кровоток. Кровеносные системы плода и матери раздельны. Специальный орган—плацента разделяет систему кровообращения этих двух организмов. Плацента представляет собой биологическую мембрану. С одной стороны ее протекает кровь матери, с другой — ребенка. Все питательные вещества и кислород через мембрану проходят, но клетки, в том числе и эритроциты, не проникают.

Как правило, не проходят. Но бывают мелкие травмы: какой-то маленький кровеносный сосуд от растяжения лопнет или небольшая инфекция вроде простуды нарушит кровообращение... Понемногу такие случайности накапливаются, и к концу беременности в крови матери появляются антитела против резус-положительных эритроцитов ее собственного ребенка.

Их не так много, чтобы повредить ребенку. Это хорошо. Но недостаточно, чтобы связать вновь поступающие эритроциты и предотвратить дальнейшую иммунизацию. Это плохо. И именно поэтому во время родов, сопровождающихся серьезными сосудистыми травмами в плаценте, довольно много резус-антигена попадает в кровоток матери. Происходит сильная иммунизация, вырабатывается огромное количество антител. Следующему ребенку, во время второй беременности развиваться вовсе несладко. Он все время находится под воздействием разрушительных антирезусных антител. Вот почему гемолитическая желтуха новорожденных почти никогда не бывает при первой беременности и почти всегда возникает при повторной.

Иммунологический метод предупреждения гемолитической желтухи новорожденных (а другого и не существует!) состоит в следующем. Если мать резус-отрицательна, а отец резус-положительный, то к концу первой беременности она должна на несколько дней раньше обычного отправиться в родильный дом. Там перед самыми родами или сразу же после них ей введут приготовленную заранее иммунную сыворотку, содержащую большое количество антирезусных антител. Ребенку они повредить не могут, но, связав проникшие в кровь

матери во время родов антигены, отменят процесс иммунизации. Введенные с сывороткой антитела через 2—3 недели исчезнут из крови матери, а собственные вырабатываться не будут. Второй ребенок будет вне опасности.

Если по каким-то причинам описанное выше не было сделано и возникла тяжелая гемолитическая желтуха, то новорожденному производят обменное переливание крови: полную замену крови младенца совместимой кровью донора. Из организма удаляются все антитела против резус-антигена, и эритроциты перестают разрушаться.

— Сколько же всего антигенов у человеческих клеток?

— Очень много.

— И у каждого человека все они присутствуют?

— Вы почти правы. У большинства людей есть антигены А или В, или А и В системы АВ0. Только у некоторых нет ни А, ни В. У каждого есть антиген М или N, или и М и N системы MN. Почти у каждого есть резус и так далее.

— Не слишком ли много антигенов?

— Такова жизнь.

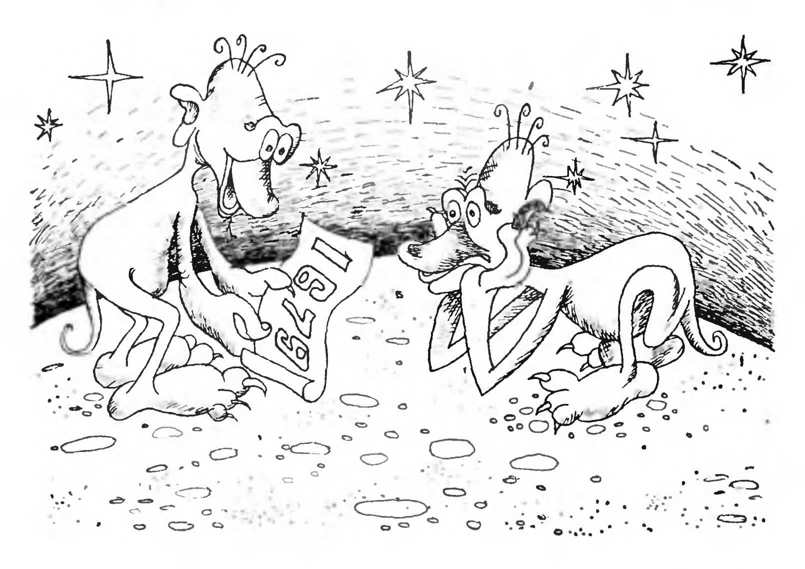
Антитела строго специфичны. При внедрении в организм бактерий брюшного тифа возникают антитела против них и только против них, а при внедрении микробов холеры — против холерных вибрионов. Антитела противобрюшнотифозные не трогают возбудителей холеры, и, наоборот, противохолерные иммунные сыворотки борются лишь с холерным микробом, но не с бациллами брюшного тифа.

Следовательно, антитела возбудителей брюшного тифа и холеры различны. Точно так же различаются между собой антигены других бактерий — чумы, дизентерии, сибирской язвы, дифтерии, туляремии. Все микроорганизмы отличаются друг от друга по целому ряду признаков и прежде всего по антигенам. Но не подумайте, что каждый содержит всего один-единственный антиген. Нет. У каждого микроба целый набор антигенов.

Брюшнотифозная бактерия. Она представляет собой микроскопическую палочку длиной 1—2 микрона с мно-

гочисленными тоненькими «ножками» — жгутиками. В составе этого микроба десяток антигенов. Из них три главных: в жгутиках Н-антиген, а в теле О- и Vi-антигены. Последний связан с агрессивными качествами микроба.

Введение в кровь животному не микробных антигенов, а других чужеродных веществ, например клеток крови человека, приводит к возникновению антител, которые взаимодействуют только с человеческими клетками и склеивают их. Антитела возникают и если в



кровь животному ввести не клетки, а бесклеточные белки: например, кровяную сыворотку другого человека. Эти антитела будут взаимодействовать с человеческими и только с человеческими белками, не реагируя на белки животных.

Если даже у микробов по нескольку антигенов, то какое же громадное количество их должно быть в крови и тканях человека! Уж конечно, не один десяток. Только в кровяной сыворотке их около тридцати.

Особенно наглядно это продемонстрировал французский ученый, выходец из России Петр Грабар. Мы уже говорили о химии и иммунологии. Теперь будем говорить о физико-химических методах. Грабар иммунизировал кролика человеческой сывороткой и с пол-

ным основанием ожидал, что в ответ на каждый антиген сыворотки образуется свое антитело. Не сомневайтесь, так оно и было. После этого он поместил человеческую сыворотку в студень из агар-агара и пропустил электрический ток. Разные белки-антигены распределились в электрическом поле по-разному, поскольку все они отличались размерами своих молекул и зарядов.

Грабар обработал студень кроличьей сывороткой, содержащей антитела, и каждое антитело соединилось со своим антигеном. Произошла множественная преципитация. (Во время преципитации происходит видимое невооруженным глазом помутнение прозрачной сыворотки.) Возникло 19 дуг преципитации. Гениально просто, а потому удивительно красиво. Метод усовершенствовали. В результате удалось обнаружить в сыворотках людей по 25—30 разных антигенов. Это сегодня! А что будет завтра?!

Каждый вид клетки человеческого организма содержит, по-видимому, не меньшее число антигенов. Подробнее всего в этом отношении изучены красные кровяные шарики — эритроциты. У одних людей в эритроцитах находится антиген А, у других — В, у третьих и А, и В, а у четвертых нет ни А, ни В. Это система антигенов АВ0 (а-б-ноль), о которой мы уже знаем. Затем нашли антигены MN, потом открыли систему «Резус» (Rh), состоящую из восьми антигенов, нашли антигенные системы Даффи, Кел-Келано. В настоящее время детально изучены 14 систем. Всего в общей сложности более 70 различных антигенов, которые составляют своеобразный антигенный узор эритроцитов.

По главным эритроцитным антигенам у одного человека «узор» может выглядеть так: 00, MN, Ss, ДД, Cc, ee, Le^{aa}, Кк, $Fy^{вв}$, $Lu^{ав}$, Pp, $Jк^{aa}$, а у другого иначе: AB, MM, ss, Дd, cc, Ee, Le^{a}', Кк, $Fy^{ав}$, Lu^{aa} PP, $Jк^{вв}$.

Когда смотришь на эти знаки, эту символику белковой индивидуальности, невольно думаешь о некой визитной карточке каждого живого существа. У вас антигенная карточка одна, у меня другая, у вашей кошки — третья, у его — четвертая и так далее. Сколько живых существ на планете, столько антигенных калейдоскопов.

Невольно всплывает в памяти «визитная карточка» Земли, отправленная в виде радиосигналов 16 ноября

1974 года пуэрто-риканским радиотелескопом в сторону звездного скопления Мессье-13. Это скопление состоит из 30 тысяч звезд. Если вокруг каждой звезды вращается хотя бы по 3—4 планеты, то во всем скоплении их не менее 100 тысяч. Представляете, какой большой шанс наличия жизни и разумных существ хотя бы на одной планете!

Представим себе, что эти разумные существа получат посланную серию сигналов, составленную группой сотрудников Корнеллского университета во главе с Дрейком и Оливером. Как скоро они расшифруют эту серию из 1679 посланных знаков? Как скоро они догадаются, что цифра 1679 не простая, что ее можно получить, только перемножив друг на друга два простых, ни на что не делимых числа 79 и 23? А если догадаются, то сообразят ли расположить сигналы в виде 79 строк по 23 сигнала в каждой строке? Вот если сообразят, то получат нечто вроде странички из тетрадки в клетку. Поскольку сигналы всего двух типов по принципу «да—нет», или, если хотите, «крестики» и «нолики», то на страничке возникает рисунок.

Инопланетяне будут держать «визитную карточку» Земли. Они увидят цифры от 1 до 10, демонстрирующие нашу систему исчисления. Спираль — символ нуклеиновой кислоты, на основе которой построена вся жизнь на нашей планете. А в центре — схематизированную фигурку человека — хозяина Земли. Слева от нее число 4 миллиарда — таково население нашей планеты. Справа цифра 14 — это средний рост человека, если его измерять длиной радиоволны, на которой переданы сигналы (ее длина 12,6 сантиметра). На этой карточке представители далекой цивилизации увидят многое другое. Но не покажется ли им это бессмыслицей? Как скоро они все это расшифруют и поймут?

«Антигенные калейдоскопы», индивидуальные для каждого живого существа, подобны таким посланиям природы в адрес человеческого разума, в адрес ученых: расшифруйте — и узнаете много важного. И ученые расшифровывают. Только никто еще не ведает, на какой они стадии. Догадались ли они разделить все послания на 79 строк, по 23 знака в каждой строке и теперь декодируют общую картину? Или еще не доросли до этого первого шага? Кто знает.

Не только эритроциты несут на себе антигенные

узоры. Исследования других клеток и тканей показали, что они в антигенном отношении повторяют рисунок эритроцитов, как зеркала узор в калейдоскопе. Но, кроме этого, другие клетки имеют еще и собственные антигены, которых нет в эритроцитах.

Вот это обстоятельство нам чрезвычайно важно!

Самые главные антигены, из-за которых не приживаются чужие ткани при пересадках, обнаруживаются не на эритроцитах. Эти антигены названы трансплантационными, или антигенами тканевой несовместимости. В человеческих эритроцитах большинства трансплантационных антигенов нет. Во всех тканях и органах, которые могут быть пересажены, они есть, а в эритроцитах нет.

К счастью, кровь содержит не только красные клетки — эритроциты, но и белые — лейкоциты. Именно в них есть антигены тканевой совместимости. Следовательно, взяв у человека кровь, можно определить практически весь его антигенный набор: методом Грабара — антигены кровяной сыворотки, по эритроцитам — все группы крови, а по лейкоцитам — специальные трансплантационные антигены.

Какие это антигены?

Разные ученые, открывавшие их, давали им различные названия. Первооткрыватель этой области Жан Доссе, известный французский иммунолог, называл лейкоцитарные антигены HU — 1, 2, 7, 12 и т. д. Первые две буквы «HU» взяты из Human, что по-английски значит человек. Иммунолог из Лейдена Ион Ван Руд, обнаруживший большое число трансплантационных антигенов, обозначил их так: 4a, 4b, 5a, 5b, 6a, 6b, 7a, 7b, 7c. Он старался подчеркнуть генетическое родство разных групп антигенов. Американский исследователь Пол Терасаки использовал сочетание трех букв: HL — A1, HL — A2, HL — A3 и т. д. Это сокращение трех слов: Human — Leukocyte — Antigen. 1, 2, 3 — человеческий лейкоцит-антиген 1, 2, 3. Другие авторы применяли другую номенклатуру для тех же антигенов, другие символы. Потом сравнили их между собой на специальном Комитете экспертов Всемирной организации здравоохранения, договорились и приняли номенклатуру Терасаки. На сегодня открыто более 30 лейкоцитарных антигенов.

Человек не исключение. Антигенное строение живот-

ных такое же сложное. И у каждого вида животных свои, отличающиеся от человеческих антигены и антигенные калейдоскопы. При этом у каждого животного свой узор антигенного калейдоскопа.

— Неинфекционная иммунология — это и есть новая иммунология?

— Так часто считают, но это неправильно. Иммунология одна. Нет двух иммунологий — инфекционной и неинфекционной.

— Зачем же тогда такой термин?

— Термин «неинфекционная» — временный. Его время уже подходит к концу. Однако в прошлые два десятилетия он сыграл исключительно важную роль.

В течение многих лет термин «неинфекционная иммунология» фокусировал внимание на проблемах иммунитета, не имеющих отношения к инфекционным заболеваниям. Это несовместимость тканей при пересадках, иммунные механизмы развития рака, болезней крови, астмы и других аллергий. Термин «неинфекционная иммунология» как бы провозглашал: «Эта наука изучает не только защиту от инфекционных болезней. Она гораздо больше. В иммунологии ключи от многих неинфекционных проблем». Термин боролся с инерцией научного мышления.

Когда-то Френсис Бэкон писал: «Размышляя о возможном, люди пользуются примерами прошлого и предвосхищают будущее с воображением, занятым прошедшим. Этот путь рассуждений часто является ошибочным, так как реки, вытекающие из истоков природы, не всегда укладываются в старые русла».

Инерция научного мышления — это и хорошо и плохо. Хорошо потому, что дает опору для исследования природы дальше и глубже. И именно инерция заставляет критически относиться ко всему новому, непривычному, требуя бесспорных доказательств. Именно инерция мышления помогает разрушать необоснованные научные спекуляции. Иногда грандиозные и вредные. Не без участия инерции мышления разлетелась в пыль теория, опровергающая ведущую роль генов в передаче наследственных признаков, целый ряд спекулятивных теорий медицины и методов лечения, например лечения микробной болезни дизентерии сном.

Инерция мышления может и ослепить ученого, лишить его объективности, заставить, несмотря ни на что, отвергать новое. В этом, пожалуй, самое большое зло инерции научного мышления. И больше все-таки зла.

Ученый опирается на установленное ранее, но вовсе не должен следовать ему слепо и безрассудно. Ученый идет одним научным путем, но вовсе не должен считать все другие бесплодными. Ученый уважает и даже преклоняется перед авторитетами прошлого, но вовсе не должен считать их мнение абсолютным и для наших дней.

Из-за инерции мышления хирурги, несмотря на блестящие результаты венского акушера Игнаца Земельвейса, продолжали еще 20—30 лет мыть руки не до операции, а после, чтобы отмыть кровь. Из-за инерции мышления кибернетика осуждалась как идеалистическое мракобесие. Из-за инерции мышления многие ученые держатся за какую-нибудь догматическую цитату, отбрасывая кажущийся на первый взгляд нелепым, противоречащим здравому смыслу, а точнее неожиданным, результат эксперимента.

Часто поступательное движение требует отбросить привычное понятие или распространить его на совершенно необычные новые явления. И вот тут-то как злейший враг научного прогресса выходит на сцену она, инерция научного мышления. Выходит и запирает

те каналы нашей мысли, в конце которых и лежит долгожданный ответ. Мысль не течет по этому каналу, так как у входа, у истока стоит привычное «невозможно» или «еще великий Пастер показал»...

Последние годы XIX и первые годы XX века были годами триумфа молодой микробиологии и молодой иммунологии. Это были годы «охотников за микробами», как называя ученых того времени Поль де Крюи — автор известной книги с таким названием. В эти годы иммунитет, как волшебный «Сезам, отворись!», открывался все новой добротой к людям.

Уже научились делать прививки против бешенства, сибирской язвы, готовятся вакцины против холеры, туберкулеза, детей спасают от дифтерии, вводя им противодифтерийную иммунную сыворотку. Слово «иммунитет» звучит как спасение. Иммунитет — это невосприимчивость к заразным болезням. Иммунитет — это защита от микробов. Иммунитет — это клетки, пожирающие болезнетворных возбудителей, и антитела, которые появляются в крови, чтобы разрушать все тех же возбудителей и их яды.

Среди триумфов открытий все новых способов создания иммунитета против микробов остаются незамеченными несколько ученых, которые шагают не в ногу. Они разглядели второе лицо иммунитета. Они увидели, что иммунитет не всегда друг. Он может быть и врагом.

Мало кто обратил внимание на этих ученых в то время. Осмысливание добытых ими фактов пришло позже, в наши дни. А в те годы инерция мышления несла всех по руслу создания иммунитета против инфекционных заболеваний. И они были правы: инфекции в те годы оставались главным злом человечества. И все-таки несколько исследователей преодолели инерцию и уже тогда сорвали маску со второго лица иммунитета.

А ведь инерция действует до сих пор!

Обратитесь с вопросом к вашим знакомым и друзьям, даже биологам или медикам. Спросите их: «Что такое иммунитет?» В девяти из десяти случаев вы получите примерно такой ответ: «Это невосприимчивость к инфекционным болезням». Но обратите внимание на даты — такое понимание иммунитета выкристаллизовалось в конце прошлого века. С тех пор иммунологами проведена бездна наблюдений, сделано много открытий. Древо их науки дало десятки прекрасных плодо-

творных побегов, не имеющих отношения к инфекциям. А инерция мышления действует.

— Кто же первый «бросил камень»?

— Вы хотите знать, кто и как начал эру неинфекционной иммунологии?

— Да.

— Это произошло довольно давно. В период наибольшей «инфекционной» инерции. Произошло, но не произвело ни на кого впечатления.

Трактовать иммунитет как способ защиты организма от возбудителей инфекционных болезней в наши дни непростительная инерция мышления. И небезобидная. Если так думает неспециалист — это всего лишь заблуждение. Если же так пишет научный работник — это невежество. Автор усугубляет инерцию научного мышления, запирая продуктивные каналы мысли своих читателей. Это непростительно. Ведь прошло больше 70 лет с тех пор, как эти каналы впервые были открыты бельгийцем Жюлем Борде и русским Николаем Чистовичем. Это произошло в самые последние годы прошлого столе-

тия. Оба молодых ученых работали тогда в Париже, в Пастеровском институте, в лаборатории Мечникова.

Им выпала честь победить инерцию мышления.

Большинство исследователей были увлечены изучением иммунитета против микроба. Обнаруживались возбудители все новых и новых болезней. Изучались механизмы невосприимчивости к ним. Создавались вакцины.

И вот среди этого захватывающе интересного потока исследований 28-летний Жюль Борде задумывается... Задумывается над проблемами иммунологии, но без особой связи с микробами и невосприимчивостью к заразным болезням. Борде ставит вопрос наперекор инерции научного мышления.

Вопрос: вырабатываются ли антитела только в ответ на введение бактерий и бактерийных токсинов? Или они появляются в крови и после попадания в организм немикробных клеток, например чужеродных красных кровяных шариков — эритроцитов?

В предыдущей главе был описан опыт введения кролику холерного вибриона. В ответ в крови животного появились антитела, склеивающие, а затем и растворяющие холерного вибриона. Ни с какими другими микробами антитела не взаимодействовали. В 1898 году Борде поставил точно такой же опыт. Только ввел кролику не микробные клетки, а эритроциты из крови барана. Через несколько дней сыворотка крови кролика стала склеивать и растворять эритроциты барана. Именно барана! И только барана! Эритроциты других животных, в том числе и человека, чувствовали себя в иммунной кроличьей сыворотке великолепно. Там были строго антибараньи антитела. Если вводить кролику человеческие эритроциты, появятся антитела, которые склеивают и растворяют только человеческие эритроциты и никакие другие. Специфичность как и в отношении микроба.

Одновременно Чистович описывает появление антител в крови животных после введения им под кожу или в вену немикробных и даже неклеточных, конечно, чужеродных белковых веществ. А именно белков кровяной сыворотки. Чистович обнаружил в организме своих животных антитела против введенной сыворотки. Эти антитела, прибавленные к чужеродной сыворотке, вызывали укрупнение ее белковых молекул, их склеивание. А говоря проще, возникало помутнение прозрачной сыворотки. Феномен называли преципитацией, то есть осаждением. А антитела — преципитинами. Они тоже

строго специфичны. Введите кролику человеческую сыворотку, получите преципитины, реагирующие только с ней. Введите мышиную, получите антимышиные.

Еще в конце прошлого века было показано, что иммунитет — это борьба не только с микробами. Это борьба против различных — а вернее, любых — агентов чужеродного, но обязательно биологического происхождения. Организм начинает бороться, начинает вырабатывать оружие против всего чужеродного, что попадает в его внутреннюю среду. И в конце концов какая разница ему, организму, что этот чужеродный агент несет в себе: холерное, тифозное, гриппозное начало или чужую кровь, чужую ткань, чужие белковые вещества, пусть и не вызывающие определенных болезней. Организм борется со всем чужим, что в него попадает. А средства борьбы почти всегда одни и те же. Они являются основой иммунитета как инфекционного, так и неинфекционного — того, который нас сейчас интересует больше всего.

Борде, Чистович и их учитель Мечников как раз и являются создателями неинфекционной иммунологии, благодаря которой могла появиться новая иммунология.

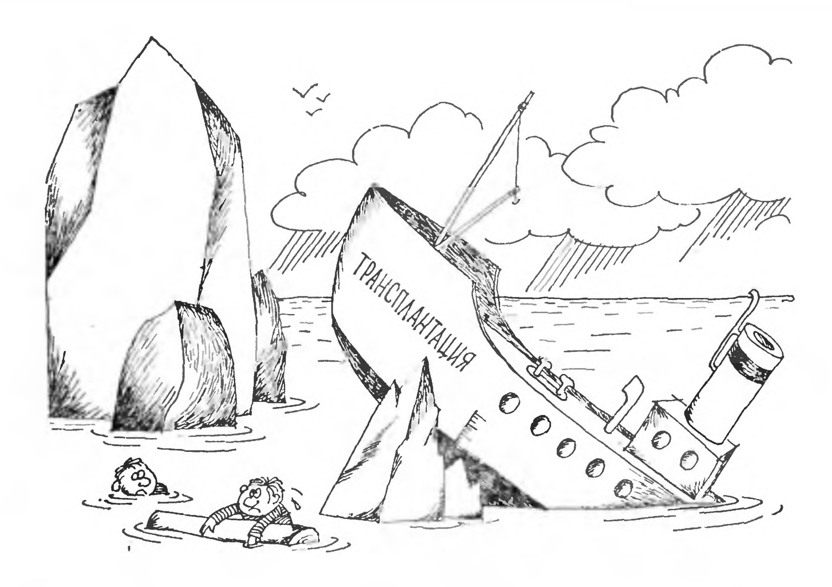
— Несовместимость тканей при пересадках является прямым следствием из наблюдения Борде и Чистовича?

— Да, легко нам рассуждать 75 лет спустя. Все кажется просто и логично. Мы все крепки задним умом. А чтобы осмыслить иммунную природу отторжения, науке потребовалось 45 лет. Именно столько времени прошло от зарождения неинфекционной иммунологии до того момента, когда Питер Медавар нанес несовместимость тканей при пересадках на карту иммунологии.

— И никто до него не понимал, в чем причина неудач всех попыток приживить чужой орган?

— Фактически никто, хотя к решению проблемы подошли очень близко.

Алексис Каррель, выпускник Лионского университета, хорошо знал историю медицины, очень хорошо — историю хирургии. Он собрал все достоверные описания пересадок тканей и органов. В X веке до нашей эры индусские жрецы успешно использовали для воссозда-



ния поврежденных ушей, носов и губ лоскуты кожи с других мест тела того же больного...

В 1503 году сицилийский врач Бранка пытался пересадить кожу раба, чтобы восстановить нос хозяина. Но Бранка был менее удачлив, чем его древние индусские коллеги.

Сведений о пересадках много. Часть из них достоверна, а часть маловероятна. Можно найти описания успешных пересадок. Но больше... убедительные случаи безуспешных попыток. Совершенно ясно, что врачи не умели и не умеют пересаживать ткани от одного человека к другому. Это не получалось, это не удается и сейчас. Индусские коллеги Бранки не более удачливы. Они просто пересаживали ткани того же человека. А Бранка пытался пересадить кожу от одного к другому. И даже такой мощный фактор, как «рабская кожа», не помог.

Но на это Каррель не обратил внимания.

Во всемогущество хирургии привыкли верить все: и врачи, и больные. Каррель — хирург. И как всякий хирург, он считает причиной неудач недостаточность мастерства, несовершенство хирургической техники. В этом не сомневались и другие. Так привыкли думать все.

Да и почему думать иначе? Почему бы пересажен-

ной ткани не приживаться? Ткань такая же. Кожа, например, у всех людей одинаковая. Даже если раб и хозяин. Даже если побежденный и победитель. И даже... если белый и негр. Чуть больше пигмента в коже, а так совершенно одинакова. А если взять почки или печень, то и вовсе не видно никаких различий. Значит, если хорошо сшить сосуды (которые, кстати, тоже одинаковые) и по ним к пересаженным тканям или органу пойдет питающая эту ткань кровь (которая тоже одинаковая), все будет в порядке. Ткань ли, орган ли, все равно должны прижиться. Так думал Каррель. Так думали все.

В ближайшее время — естественный ход мысли Карреля — хирургия достигнет потолка совершенства в своей технике. Но основной ее метод, отрезание больного органа, невероятно ограничен. Так не может продолжаться дальше. Хирургию варварскую, разрушительную надо заменить созидающей, заместительной, реконструктивной. Надо удалять больной орган и на его место ставить здоровый.

Так надо.

Это главное. Этому можно и нужно посвятить жизнь. Медики прошлого и хирурги наших дней не научились этого делать. Просто они не достигли совершенства, не умеют оперировать. Не научились еще сшивать сосуды. Ключ к решению проблемы — хирургическая техника. Чужая ткань должна быть точно пригнана. Надо хорошо пришить слой к слою, сосуд к сосуду, нерв к нерву. Техника оперирования должна быть отточена до совершенства.

Так думал Каррель, не обращая внимания на то, что, когда древние индусские врачи выкраивали лоскут у самого больного, успех был. Когда итальянец Бранка «одалживал» кусок ткани у другого — неудача. Каррель посвятил свою жизнь технике пересадок органов и тканей.

Вера в успех, вера в хирургическое мастерство не покидала Карреля. Инерция мышления звала его к действию. Самое главное — обеспечить нормальное питание пересаживаемого органа. Иначе говоря, нормальный приток и отток крови, то есть главное — хорошо сшить сосуды.

Каррель окончил медицинский факультет в 1896 году. Известным хирургом-экспериментатором он стал

уже через несколько лет после окончания университета. Он разработал сосудистый шов. На создание этой тончайшей хирургической методики ушло два года. Сосуды сшивались слой к слою, стенка в стенку. Создатель сосудистого шва стал известен не только во Франции. Сшивать сосуды не умели во всем мире. В 1900 году Каррель получил степень доктора медицины. Ему было 27 лет.

В 31 год молодой хирург был приглашен на работу в Чикагский университет.

В 32 года он совершил чудо. Это было в 1905 году.

В операционной стояли два стола. На одном, укрытая стерильными салфетками, лежала собака. Наркотизатор следил за пульсом и дыханием. На втором, тоже в стерильных салфетках, лежала собачья нога. Ее только что ампутировали. Каррель рассматривал разрезанные ткани, искал артерии, вены. Конечность должна быть пришита на свое старое место. Впереди успех! Вот уже соединены кости, мышцы. Сшиты сосуды, нервы (слой в слой, стенка в стенку!). Зашита кожа.

Прошел день, неделя, месяц, год.

Сомнений не было. Мастерство победило!

Алексис Каррель, первый в истории медицины хирург, приживил полностью отделенную от туловища конечность. Нога прижилась навсегда. Собака пользовалась ею почти так же непринужденно, как и до операции. В этом же году Каррель повторил чудо с почкой. Удаленный орган приживлен вновь той же собаке. Приживлен навсегда. Эта операция принесла Каррелю еще большую известность.

В 33 года его приглашают в Рокфеллеровский институт в Нью-Йорке.

Каррель видел, что пошел по пути индусских жрецов. Собаке — отрезанную ногу. И не какой-нибудь другой собаки, а именно этой, именно ту же ногу, которую отрезали. Он еще не пошел путем Бранки. Впереди еще годы работы. План ясен. Цель ясна. Задачи поставлены.

Каррель выступает с сообщениями, дает интервью журналистам. Ученый считает: эти попытки — только начало пути, только апробация хирургической техники. Ученый заявляет: в ближайшее время будут пересажены чужие органы. Ученый уверен, что в методах

сомневаться не приходится, они совершенны. Главная экспериментальная модель — пересадка почки.

Первый «почечный» эксперимент, который Алексис Каррель опубликовал совместно с Георгом Гутри, был посвящен пересадке этого органа собаки с его обычного места на шею. Почка прижилась и хорошо функционировала. Через год он опубликовал результаты эксперимента, которому суждено было повториться тысячи раз в руках сотен и сотен хирургов. Эта экспериментальная модель для изучения проблем пересадки органов широко используется и в наши дни. Их новая статья называлась «Успешная трансплантация обеих почек от одной собаки другой с удалением у последней обеих нормальных почек».

Обратите внимание на то, как верит Каррель в успех. Он называет трансплантацию «успешной». В статье он пишет о том, что на восьмой день собака бегала и прыгала, но не говорит читателям, что на девятый день у собаки началась рвота. Пришлось повторно оперировать, почки перестали работать, и собака погибла. Он считает, что об этом можно не говорить. Раз одна прожила восемь дней, другая проживет восемь лет.

Каррель продолжает работать. Ученый ищет, и, стало быть, он должен пройти через годы испытания мужества. Эти годы начались. Все успехи, когда он приживлял ампутированные органы, позади. Как только он пытается пересадить чужой, хотя и совсем такой же, орган, взятый от другой собаки, успеха нет.

Тот же сосудистый шов, та же блестящая хирургическая техника. Тот же успех... но лишь в первые дни после операции. Проходит 10—20 дней... Чужой орган отторгается. Один опыт, другой, третий... То разошелся шов. То закупорился сосуд. То у собаки развилась сердечная недостаточность.

Но разве могут единичные неудачи поколебать веру во всемогущество хирургии, во всемогущество хирургической техники? Опыты продолжались. Десятки, сотни...

Опыты стали делать не только на собаках, но и на кошках. Был разработан новый прием пересадки сразу двух почек в целом, в виде единого комплекса вместе с отрезком аорты и полой вены выше и ниже почек. Некоторые кошки доживали до 16-го дня.

Шли годы. И ни одного случая полной удачи. Ни одного!

Оперативная техника для каждого случая совершенствовалась и разрабатывалась артистически. Ни одного лишнего движения. Ни одного неоправданного повреждения пересаживаемого органа. Ни одной лишней секунды. И как часто бывает даже в науке: причину ищут в знакомом, в уже известном. А это было время, когда причинами всех болезней считали микробов. В хирургии всякое нагноение приписывают микробам.

Всякое отторжение сопровождается неблагополучием в самом месте операции. Экспериментаторы грешат на микробов. Усовершенствуются методы борьбы с микробами! Ни одного успеха!

Орган пересаживается мгновенно после его изъятия от донора. Отторжение.

Орган сохранялся в питательных растворах, прежде чем его пересадить. Отторжение.

Специальная обработка противомикробными растворами — антисептиками. Отторжение.

Никакие ухищрения не давали положительных результатов: ткани и органы, взятые от другого организма, отказывались приживаться.

Каррель разрабатывает метод сохранения органов в питательных средах. Открывает способ культивирования тканей в пробирках. В 39 лет в 1912 году Каррелю присуждают Нобелевскую премию за разработку сосудистого шва и создание метода культивирования органов и тканей.

Но первоначальная идея не оправдалась. Инерция мышления, вера в бесконечные возможности хирургии питали исследователя многие годы. Вера эта дала силы провести сотни экспериментов. И все-таки через инерцию мышления пришлось перешагнуть.

Темпераментный исследователь и блестящий хирург вынужден признать: пересадка тканей и органов между двумя, казалось бы, совершенно одинаковыми организмами (казалось бы!) невозможна. Причина этой невозможности лежит за пределами хирургического мастерства. Стоило ему решить, что его техника операций несовершенна, и.... впереди были бы еще многие годы бессмысленной работы. Мужество ученого сказалось в том, что он понял: задача не под силу не ему, а хирургии в целом. Всемогущая хирургия не всемогуща.

В 1910 году в статье «Отдаленные результаты пересадок почки и селезенки» Каррель писал: «Коль скоро

орган. извлеченный из животного и реплантированный ему же посредством определенной техники, продолжает нормально функционировать и коль скоро этот орган прекращает функционировать, если он трансплантирован другому животному посредством той же самой техники, физиологические расстройства не могут быть следствием хирургических факторов. Изменения, которым подвергается орган, могут быть вызваны влиянием хозяина, то есть биологическими факторами».

Каковы эти биологические факторы, Каррель не знал Да и не мог он, хирург, в те годы знать, в чем причина несовместимости. Слишком мало еще знали об иммунитете даже иммунологи. Да и у иммунологов действовала тяжеловесная инерция мышления. В иммунитете видели только силы, защищающие от микробов. Должно было пройти немало лет, чтобы стало ясно: иммунологическая армия вступает в бой не только с микробами, но и с любыми другими чужеродными клетками, тканями, органами.

Алексис Каррель был хирургом, который не случайно, а продуманно, сознательно занялся пересадкой. Он был первым хирургом, который разбил свои мечты о барьер несовместимости. Он был первым хирургом, который понял, что эту проблему не решить хирургу.

Любопытно заметить, что бессмысленная работа родила сосудистый шов, создала методы культивирования тканей.

Но главные успехи этой безуспешной работы в другом. Во-первых, преодолена инерция мышления: хирургия с самым нечеловеческим мастерством в одиночку не сумеет разрешить проблемы пересадки органов. Во-вторых, было доказано, что ткани одного индивидуума во всех случаях отличаются от тканей другого Будущее должно было найти материальный субстрат этих различий. И действительно нашло. Да не в общей форме, а в столь конкретной и точной, что этими различиями можно пользоваться для решения задач криминалистики.

— Криминалисты и судебные медики действительно пользуются иммунологическими методами?

— В некоторых случаях решающее заключение приходит от иммунолога.

— Какие же преступления вскрывают иммунологические детективы?

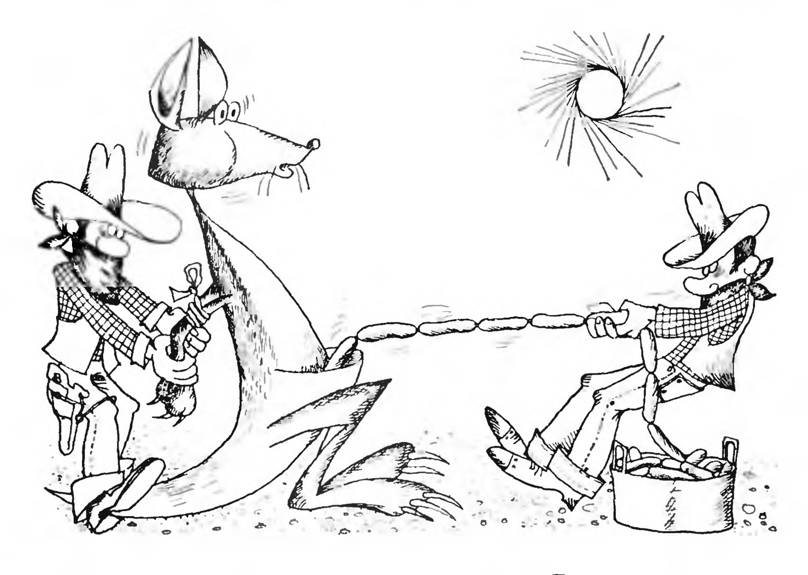
— Бывают разные дела и разные задачи. Иногда смешные, иногда трагичные.

— Иммунологам, наверное, проще, чем Шерлоку Холмсу? Их ответ базируется не на умозаключениях, а на лабораторных методиках.

— Конечно, они приходят после Холмсов. На этот счет есть незатейливое подражание.

Мистер Лесли Брэнт — известный частный детектив — раскурил свою окаменевшую от времени, отполированную ладонью трубку и опустился в глубокое кресло. За окном гостиницы простиралась бескрайняя саванна — фиолетовая австралийская степь, колыбель бесчисленных гуртов скота и диких кенгуру. В этом городишке, как и в тех двух, которые он уже посетил, почти никаких предприятий не было, только мясокомбинат и бойня.

Брэнт снова восстановил в памяти тот вечер, когда его уютную сиднейскую квартиру посетил президент



крупнейшей мясо-молочной компании. Волнуясь, он рассказал, что его компания терпит миллионные убытки, а некоторые компании уже разорились. Это происходит, конечно, в результате деятельности какой-то гангстерской организации, и его компания не может обратиться к государственным властям.

— Почему? — спросил детектив.

— Если в дело вмешается полиция, нам будет предъявлено обвинение в нарушении принципа свободной торговли.

В течение последнего года, — продолжал президент, — неизвестные лица выбрасывают на рынок баснословно дешевую говядину. Она продается явно ниже себестоимости. А это значит, что продающие этот товар не тратят денег на его получение.

— Может быть, контрабанда? — спросил Брэнт.

— Нет, контрабанда исключается. Мы обращались в пограничный отдел. Они гарантируют, что в течение последних десяти лет в Австралию не ввезено и десятка голов скота. Никакими путями, легальными или нелегальными. Генеральный комиссар таможни даже посмеялся. Де, мол, трудно укрыть от таможенного досмотра сотню коров, легче спрятать сотню жемчужин.

— Тогда банальная кража.

— Нет, нет и нет! Мы установили железный количественный и качественный контроль. Мясной продукции из комбинатов выходит ровно столько, сколько должно выходить из поступающего туда мяса. Главный товар — сосиски — содержит точно установленный процент мяса. Кражи на комбинатах исключаются.

— Значит, кто-то научился делать говядину дешевым способом из солнца и ветра.

— Вы шутите, дорогой мистер Брэнт, а компания через несколько месяцев лопнет.

— Нет, нет, я не шучу. Просто меня радует предстоящая поездка в степи. Давно я не видел настоящего солнца и не дышал сухим степным воздухом. Ваше дело мне кажется достаточно интересным, чтобы поразвлечь меня в отпуске. Завтра я выезжаю. До свидания.

Не прошло и получаса после ухода взволнованного президента, как раздался телефонный звонок.

— Алло!

— Здравствуй, старина Лесли! Уверен, ты, как всегда, занят.

Это был доктор Носсал, друг детства и любимый оппонент в дискуссиях и рассуждениях.

— У меня выдались две свободные недели, — говорил доктор. — Не съездить ли нам на берег океана?

— Нет, только в саванну.

— Отлично! Честно говоря, я сам люблю саванну. Но я не рассчитывал отвлечь тебя от дел и пытался соблазнить берегом океана. Когда выезжаем?

— Завтра утром.

...Фиолетовые просторы за окном темнели. Трубка остыла. Знаменитый детектив, казалось, уснул. Вошел доктор Носсал.

— Послушай, Лесли, — сказал он, — мне кажется, что ты не отдыхаешь, а решаешь эту свою мясо-молочную задачу.

— Человек всегда решает задачи. Но иногда еще и наблюдает. Садись рядом и смотри в окно. Видишь ворота бойни?

— Вижу.

— Сейчас стемнело, вот-вот ворота откроются, оттуда выгонят стадо коров и угонят в степь.

— Замечательное открытие, — засмеялся доктор. — Об этом знает каждый мальчишка. Скот, оставшийся не убитым за день, выгоняют на пастбище.

— Но почему-то угоняют столько же, сколько пригнали утром...

Из окна послышался скрип тяжелых ворот. Минут десять друзья молча наблюдали, как выгоняют большое стадо коров.

— А ты уверен, — спросил доктор, — что выгоняют столько же, сколько пригнали утром?

— Теперь уверен и хочу спать. Завтра с восходом солнца мы едем в степь, еще не погубленную бойнями, комбинатами, людьми.

...Утренняя степь была сиреневой.

Стадо кенгуру пересекало дорогу. Водитель «джипа» спокойно пережидал, выключив двигатель. Это было небольшое стадо, не более ста голов.

— Да, — вздохнул шофер, — исчезают наши красавцы. Еще два года тому назад, если попадешь во время утреннего гона кенгуру, можно было потерять на шоссе более получаса. А сейчас большие стада раздроблены, а мелкие перебиты.

— А кто же бьет? — живо заинтересовался Брэнт.

— Не знаю, какие-то люди с отличными карабинами, хорошими машинами и лицензиями на неограниченный отстрел и отлов кенгуру.

— Мне кажется, что мы с тобой не зря поехали в степь, — обратился комиссар к доктору Носсалу. —

У меня такое впечатление, что я вот-вот ухвачу конец этого мясо-молочного клубка.

— Ты думаешь встретить в степи прорицателя?

— Я уже встретил его, — отпарировал Брэнт. — Он сидит за баранкой нашего автомобиля. И если бы я знал, о чем его надо спрашивать, можно было бы не ехать в степь. Мы отправились искать в степи начало клубка. И степь дала его нам в руки. Боюсь только, что нелегко будет размотать.

— Где же эта нить? — спросил доктор.

— А вон она, — показал комиссар на пыль, поднятую убегающими кенгуру.

— Но сверхдешевое мясо на рынке не кенгурятина, а отличная говядина, — заметил доктор Носсал.

— Вот именно! Кенгурятина идет на сосиски, а мясо можно продать по дешевке, чтобы подорвать дела у своих конкурентов.

— Меня удивляет одно, — рассуждал доктор. — Если твое предположение верно, то почему ты думаешь, что клубок этот трудно распутать?

— Потому что невозможно доказать кенгуровое происхождение сосисок. Этого не отличит даже самый изощренный дегустатор и самый опытный химик.

Доктор Носсал рассмеялся. Рассмеялся добродушно, с любовью глядя на своего друга. Детектив знал, что доктор смеется так весело в тех случаях, когда его медицинские знания могут помочь решающим образом.

— Нет ничего проще! Дай мне одну сосиску, и в моем институте определят не только, из мяса какого вида животного она сделана, но и породу этого животного. Если на ее изготовление пошло десять видов зверей, я перечислю тебе все десять.

— Каким образом?

— С помощью иммунных сывороток. Так же, как врачи определяют группы крови у человека. Мы готовим сыворотки против любого вида животных и таким образом можем определить белки любого животного. Они все различны. Тождественных нет, даже если они превращены в идеально одинаковые сосиски.

Через четыре недели Государственный прокурор Австралии предъявил обвинение двум крупным преуспевающим компаниям. Обвинение было предъявлено на основе действующего в Австралии закона, запрещающе-

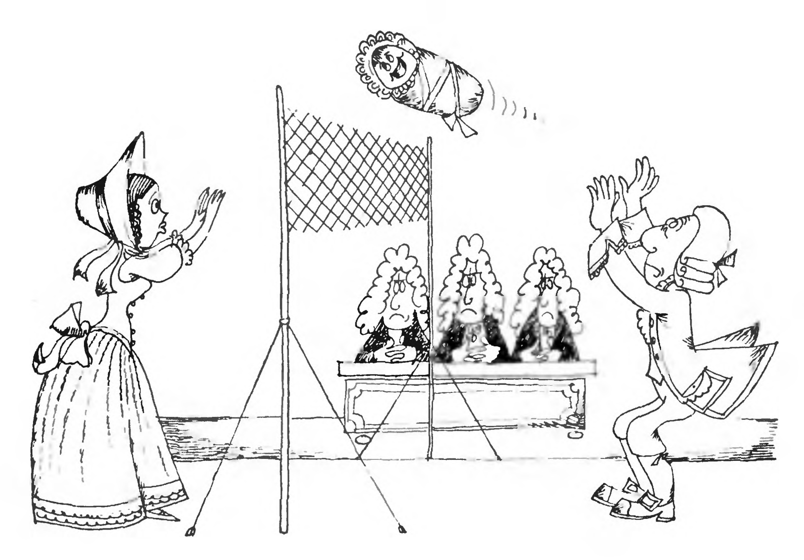
го использование мяса кенгуру для производства сосисок.

— В Австралии действительно существует закон о мясе для сосисок?

— Да. И крупнейший иммунолог Австралии Фрэнк Бернет в своей книге «Целостность организма и иммунитет» шутливо предлагает услуги для контроля за соблюдением этого закона.

— А какие судебно-медицинские задачи помогает решать иммунология?

Получая в 1930 году Нобелевскую премию, в своей торжественной лекции по этому поводу Карл Ландштейнер говорил, что открытие все новых и новых антигенов в клетках человеческих тканей будет продолжаться бесконечно, пока не станет очевидным, что двух тождественных в антигенном отношении людей нет. Это его пророчество подтвердилось и имеет в наши дни не только теоретический интерес. Оно нашло большое сугубо прикладное значение.



Представьте себе такую ситуацию: нужно определить принадлежность пятна крови. Чья эта кровь — человека или животного? Нет необходимости объяснять,

что такая ситуация чаще всего имеет отношение к криминалистике. И решение подобной задачи зачастую становится ответом на главнейший вопрос следствия. Ответить на него можно только с помощью иммунных сывороток. Ни по каким другим показателям различить кровь человека и, например, собаки невозможно. Микроскопические или биохимические методы исследования бессильны.

Судебные медики имеют в арсенале своих средств набор иммунных сывороток различной специфичности: против белков человека, лошади, курицы, собаки, коровы, кошки и т. д. Исследуемое пятно крови смывают, раствор освобождают от попавших соринок и частиц предмета, на котором было пятно, а затем с этим раствором ставят реакции преципитации. При этом используют весь набор иммунных сывороток. Какая сыворотка вызовет помутнение — преципитацию — в растворе, тому виду животного или человеку принадлежит кровь исследуемого пятна.

Допустим, судебный эксперт заключает: «Нож испачкан кровью человека». А подозреваемый в убийстве говорит: «Да. Но это моя кровь. Не так давно этим ножом я порезал свой собственный палец». Тогда экспертиза продолжается. На столе криминалистов появляются антисыворотки против групп крови. И иммунология снова дает точный ответ: кровь относится к группе АВ, содержит фактор М, резус-отрицательна и т. д. Ситуация окончательно разъясняется. Полученная характеристика полностью совпадает с антигенной характеристикой крови подозреваемого. Следовательно, он сказал правду, это действительно его кровь.

В заключение остановимся еще на одной ситуации, которая имеет огромное моральное звучание. Представьте себе, что война или иное бедствие разлучило родителей с детьми. У детей потерялись фамилии и имена. Неужели нельзя найти своего ребенка среди других? Ведь антигены передаются по наследству. И если у отца и матери нет фактора М, то его не может быть и у ребенка. И наоборот, если оба родителя принадлежат к группе А, то ребенок не может иметь группу крови В или АВ.

Действительно, все так. Единственный абсолютно точный и объективный метод установления отцовства (мать обычно известна) — иммунологический. В неко-

торых странах, например в Англии, к вопросам определения отцовства относятся особенно щепетильно. Но там это чаще всего связано не с войной. Строгие законы об отцовстве объясняются строгими законами о наследниках и правах наследования капиталов, титулов, прав, привилегий.

Вообразите лорда, который объявляет своим наследником юношу, которого родила не его жена. Тогда может возникнуть необходимость доказать, что юноша его сын. Или вдруг появляется джентльмен, объявляющий себя незаконнорожденным сыном и, следовательно, наследником миллионера. Может быть, это правда, но, может быть, сей джентльмен — аферист. Вопрос решает анализ антигенов родителей и детей.

Разберем правила наследования на примере нескольких антигенных систем. В таблице, приводимой ниже, представлены «антигенные карты» гипотетических отца и матери. В нашем случае отец по системе АВ0 относится к нулевой группе, мать — к группе АВ. Один признак всегда наследуется от отца, другой от матери. Их ребенок может иметь только группу А0 или В0. Если у него окажется группа АВ, следует искать другого отца, а если нулевая группа — другую мать.

Закономерности наследования групп крови

Антигенная система	АВ0	MN	Резус
Антигены, содержащиеся в эритроцитах отца	00	MN	dd CC ee
Антигены, содержащиеся в эритроцитах матери	АВ	ММ	dd Cc Ee
Возможные комбинации антигенов у ребенка	А0 В0	ММ MN	dd CC Ee dd Cc ee
Невозможные варианты	00 АВ	NN	DD cc EE Dd

Если предполагаемые отец или мать и ребенок не находятся в самом деле в родстве, то весьма часто отрицательный ответ получается уже при анализе по системе AB0. В ряде случаев приходится анализировать и другие антигенные факторы — MN, резус и т. д.

В нашем примере по системе MN отец содержит оба «сорта» антигенов—M и N, а мать только один—ее характеристика по этой системе — MM. Их ребенок не может не содержать фактора M. Поэтому, если характеристика ребенка NN — это не их ребенок.

Иногда несоответствие отцу или матери выявляется лишь после исследования большого числа систем. Но если ребенок рожден действительно этой парой родителей, соответствие закономерностям наследования всегда бывает абсолютным по всем антигенам.

К сожалению, все антигены очень трудно перепробовать. Поэтому утверждать отцовство юридически труднее. Всегда остается аргумент: «Вы проверили не все антигены, хотя бы потому, что еще не все открыты». Отрицание отцовства всегда абсолютно. Юрист уверен: «Эти люди не отец и сын!»

ПЕРЕСАДКА ОРГАНОВ

— Стало быть, двух антигенно тождественных людей нет. И из этого правила нет исключений?

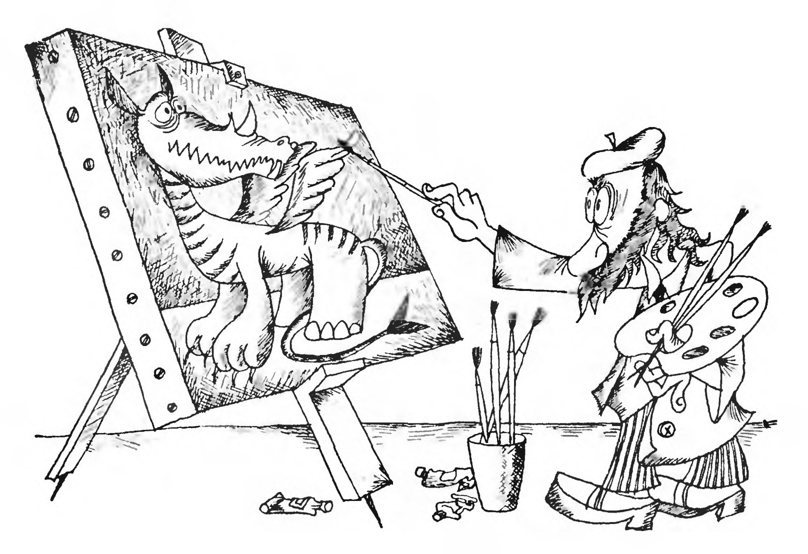
— Есть. Тождественны в антигенном отношении однояйцевые близнецы. Нахождение антигенного близнеца — такое редкое событие, что на случайность ориентироваться не приходится.

— Стало быть, практически все пересадки обречены на неудачу?

— Да, если не предпринимать специальных мер.

Вспомним Карреля. Пересадка тканей или органов с одного места на другое в пределах того же животного — успех. Попытка пересадить ткань или орган от другого индивидуума того же вида, например от одной собаки другой, даже если это собаки одной и той же породы, всегда сопровождалась отторжением пересаженного кусочка ткани или органа.

Участок организма, будь то кожа или орган, пересаженный в другое место этого же тела, или на другого представителя этого вида, или на индивидуум совсем



другого вида животных, получил красивое имя — трансплантат.

Неоднократно ученые проделывали подобные опыты на себе и добровольцах. У человека вырезали кусочек

кожи и на его место пришивали такой же лоскут кожи другого человека. Разумеется, с обезболиванием. Пришивали стерильно и прочно.

Прочность, однако, не помогала. Кожный лоскут был чужеродным, включались иммунные механизмы, нарастала реакция против антигенов пересаженной кожи. Начиналась иммунологическая война. В организме вырабатывались антитела, клетки (солдаты нашей армии-защитницы) окружали трансплантат. Весь организм реципиента как бы изолировался барьером этих клеток от чуждой ему донорской ткани.

Иммунологическая реакция против трансплантата необыкновенно сильна. Пришитый лоскут кожи в течение первых-вторых суток как будто бы приживается. Края пересаженного кусочка сливаются с окружающей кожей. Восстанавливается и начинает работать сосудистая сеть: кровь нового хозяина бежит по сосудам трансплантата, питает его. Но к 5—7-му дню кровообращение нарушается. Отграничивающий слой клеток хозяина увеличивается. Появляются антитела. К 10—16-м суткам трансплантат отторгается.

Если повторно пересадить лоскут кожи от того же донора, иммунитет против него уже есть и трансплантат отторгается вдвое быстрее. Кожа от другого донора отторгается в те же сроки, что и в первый раз, через 10—16 дней. Это и есть доказательство, во-первых, что главный враг — иммунитет; во-вторых, в этих случаях, как и противомикробный, он специфичен.

Иммунитет стоит на страже индивидуальности. В организме могут существовать только собственные ткани со своим индивидуальным набором антигенов, со своим неповторимым узором антигенного калейдоскопа. Это и ставит преграду хирургам, когда необходимо пересадить пострадавшему человеку кожу, костный мозг, почку или любой другой поврежденный или больной орган. Армия иммунитета не позволяет сделать этого. Принцип: «Индивидуальность превыше всего; все чуждое — чуждо!» для нее непререкаем.

Теперь вы понимаете, почему иммунитет, спасающий нас от смерти в борьбе с микробами, становится в других случаях нашим врагом. Конечно, относительным. Скажем мягче: иммунитет в некоторых случаях мешает. Иммунитет следит за постоянством внутренней среды, иммунитет бдительно хранит биологическую индивиду-

альность организма. Не считать же его врагом за то, что иногда он слепо продолжает делать свое дело, когда это нам не нужно. Все же он нам приносит больше пользы.

Так что иммунитет не враг, но в иных случаях лучше бы его не было.

Как только в организм попадают клетки или ткани, отличающиеся хотя бы одним антигеном, начинают вырабатываться антитела. Лимфоциты набрасываются на чуждую им ткань и обрекают ее на гибель.

Если хирург попытается пересадить раненому или обожженному кожу другого человека, чужую кожу, она будет отторгнута, как бы искусно он ее ни пришил. Если врач попробует пересадить какой-нибудь внутренний орган или его часть и этой части некуда будет отторгаться, она обязательно рассосется. Фагоциты съедят ее по маленьким кусочкам, медленно, но неумолимо. Даже кость, если она инородна, рассосется, то есть будет съедена микроскопическими клетками-пожирателями.

Хирургия, достигшая необыкновенного мастерства, остановилась перед своей самой заветной мечтой: не ограничиваться только удалением больного органа, но и научиться заменять его здоровым. Иммунологическая армия воздвигла перед этой мечтой барьер несовместимости тканей.

Мастерство хирургов в наше время достаточно велико, и их не пугают технические трудности пересадки чужих рук, ног, почек, легких, сердец. И в то же время даже самая простая операция — пересадка костного мозга невозможна в случае несовместимости донора и реципиента.

Институт Дирка Ван Беккума, расположенный в Райсвайке, маленьком городке близ Гааги, разрабатывает сложнейшую проблему пересадки костного мозга для лечения лучевой болезни, заболеваний крови и врожденных дефектов иммунной системы. Поэтому несовместимость тканей при трансплантациях их главная проблема.

Казалось бы, нет ничего проще операции по пересадке костного мозга. Это не почка, не сердце и даже не кожа. Ничего не надо разрезать, ничего не надо шить. Всего лишь два укола специальными шприцами. Первый укол донору, чтобы насосать из его подвздошной кости костномозговые клетки, второй укол реципиенту,

для введения клеток в вену локтевого сгиба. И все. Абсолютно просто.

И тем не менее пересадка костного мозга — одна из самых сложных проблем трансплантации. Костный мозг в отличие от многих других органов содержит большое количество лимфоидных клеток. А они, как все клетки иммунной системы, признают приказы только собственных генов. Когда эти клетки попадают в чужой организм, они сразу начинают развивать иммунную реакцию против него. Он для них чужд, и лимфоциты активизируются, размножаются и начинают грызть нового хозяина изнутри. Это явление так и называется: «реакция трансплантат против хозяина».

Когда врач пересаживает почку, у него одна забота: подавить иммунитет больного, чтобы организм ее не отторг. Когда пересаживает костный мозг, появляется еще и вторая забота, чтобы пересаженные клетки не убили больного. Это происходит в случаях несовместимого костного мозга. Но на практике он почти всегда несовместим. Идеально подходящий донор, совместимый по всем многочисленным антигенам, событие очень редкое. Вероятность найти такого донора, по подсчетам разных ученых, равна от 1 : 7000 до 1 : 20 000.

Летом 1969 года произошел интересный разговор. В тот вечер мы с Беккумом пошли из Райсвайка в Делфт пешком. Вечер был не простой. Только что транслировали высадку экипажа «Аполлона-11» на Луну. Эдвин Олдрин спустился по лесенке прилунившегося модуля и ступил на поверхность Луны. Отнес и установил подальше от аппарата приборы.

Под впечатлением всего этого возникло ощущение ничтожности наших успехов в области иммунологии вообще и в проблеме трансплантации костного мозга в частности. Заговорили о том, как сильно отстала медицина от техники. Потом решили, что это отставание условно. Человечество благодаря медицине избавилось от большинства инфекционных заболеваний, средняя продолжительность жизни людей увеличилась за последнее столетие с 40 до 70 лет.

Правда, за это же время благодаря успехам техники люди научились ездить на автомобилях, летать на самолетах. А теперь ходят по Луне.

И все-таки дело не в отставании, а в сложности проблем пересадки органов и тканей. Ван Беккум остано-

вился, посмотрел на воду канала, вдоль которого мы шли, а потом сказал очень хорошую фразу: «Если человечество ходит по Луне, но не умеет пересаживать костный мозг, значит, ходить по Луне легче, чем пересаживать костный мозг, иначе оно давно бы решило эту проблему».

Удивительно, насколько точно выразился Ван Беккум. При всей кажущейся несравнимости двух задач — с одной стороны, грандиозная проблема высадки на Луну (!), а с другой — всего лишь преодоление несовместимости тканей при пересадках — эта вторая задача для человечества труднее. Ее решение принесет избавление от многих заболеваний крови, включая лейкоз — рак крови, от лучевой болезни, расстройств иммунитета. Пересадка любых органов станет обычной хирургической процедурой.

И тогда иммунологи смогут выгравировать не поддающуюся коррозии пластину с гордыми словами, увековечивающими крупнейшее достижение человечества. Пластину вроде той, которую оставил на Луне экипаж «Аполлона-11»:

ЗДЕСЬ ЛЮДИ С ПЛАНЕТЫ ЗЕМЛЯ ВПЕРВЫЕ СТУПИЛИ НА ЛУНУ. ИЮЛЬ 1969. МЫ ПРИШЛИ С МИРОМ ДЛЯ ВСЕГО ЧЕЛОВЕЧЕСТВА.

Уровень нынешней хирургии позволяет пересадить человеку любой орган в любом месте. Для хирургов сейчас нет недоступных мест. Все дело в том, что результаты пришивания совсем не зависят от уровня хирургии и классности хирурга.

Беда в том, что ничто чужое не может прижиться из-за антигенных различий. Иммунологическая армия не изменяет своему принципу: не дает возможности прижиться чужому органу, костному мозгу или коже.

Все чужое — чуждо!

Отторжение происходит всегда, если только пересаженный орган не взят от близнеца, причем не от всякого близнеца, а от однояйцевого.

Однояйцевыми близнецами называются такие, которые развиваются из одной яйцеклетки. Они во всем похожи друг на друга как две капли воды. Есть ведь близнецы, которые мало похожи друг на друга. Есть и близнецы разных полов — это братья и сестры из разных яйцеклеток. Это близнецы разнояйцевые.

Сходство однояйцевых близнецов бывают столь ве-

лико, что даже родители не всегда различают своих детей-двойняшек. Точно так же и иммунологическая армия каждого из близнецов путается, но не в самих близнецах, а в антигенном составе их тканей, который тоже идентичен как две капли воды. Армия иммунитета каждого из близнецов принимает ткани другого за свои, не вырабатывает против них антител и не пытается отторгать.

Впрочем, это не совсем так. У них просто одна ткань. Хоть люди и разные, но ткань у них одна.

Одна оплодотворенная клетка. Клетка начинает развиваться и делится сначала на две клетки. Потом на 4, 8 и так далее в геометрической прогрессии. В какой-то момент в самом начале, допустим, на уровне 8 клеток, весь этот конгломерат поделился, и две половины по 4 клетки продолжили свое развитие самостоятельно. Дальше дифференциация тканей, затем образование органов. Получилось два плода. Затем два ребенка.

А ткань у них одна. Из одной клетки. Одни и те же гены. Одни и те же антигены. Поэтому естественно, что пересадка от одного однояйцевого близнеца к другому должна быть успешна. Иммунитет не станет считать трансплантат чужим. Иммунитет будет молчать.

В настоящее время известны уже сотни случаев успешной пересадки от одного близнеца к другому кожи, почек, костного мозга. Органы приживаются и нормально работают.

К сожалению, далеко не все люди имеют братьев или сестер — близнецов. И не все близнецы однояйцевые. А это значит, что успех пересадок от человека к человеку — исключение из общего правила: «Пересаженные органы обречены на гибель».

— Нельзя ли пересаживаемую ткань, скажем кожу, отмыть от антигенов или как-нибудь так обработать, чтобы антигены нейтрализовались, растворились, исчезли?

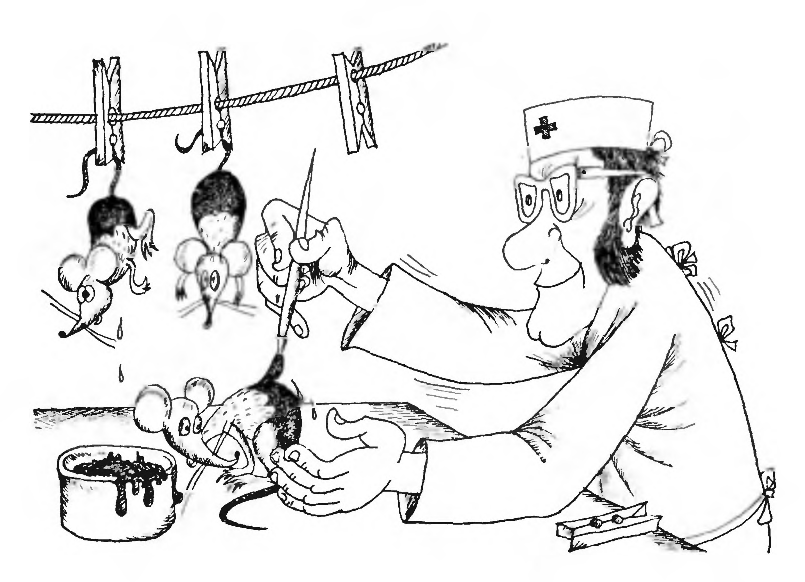
— Вы хотите, чтобы клетки остались жизнеспособны или погибли?

— Конечно, чтобы остались живы. Иначе вся ткань погибнет и не будет функционировать.

— В этом случае приходится ответить отрицательно. Если клетки останутся полноценными, будут жить и размножаться нормально, они воспроизведут все свои анти-

гены, как бы мы их ни убирали. Гены, расположенные в ядрах клеток, отдают беспрекословные команды. Пока они не изменены, команды остаются прежними. А изменять гены в желаемом направлении мы пока не умеем.

В течение двух десятков лет среди некоторых исследователей существовала убежденность: чужеродный трансплантат можно так обработать, что он станет совместимым и приживется. Одни длительно промывали орган или ткань питательными растворами, перед тем как пересадить, другие помещали трансплантат в камеры глубокого холода, чтобы заморозить до —20 градусов Цельсия, —70, —190. При этом ожидали антигенного упрощения. Третьи обрабатывали лоскуты кожи раствором формалина слабой концентрации. Формалин, как извест-



но, уплотняет белки и переводит их в нерастворимое состояние. Рассчитывали на то, что антигены не будут отрываться от пересаженного лоскута и не будут стимулировать иммунитет.

Никакие аргументы не могли остановить этих энтузиастов. Они не хотели ждать, когда генная инженерия научится изменять наборы генов и клеток в желаемом направлении. Им хотелось удачи сразу, с ходу, вопреки

элементарным биологическим правилам. Попытки дискутировать с фанатиками никогда не приводили к успехам.

Время от времени в научных журналах появлялись публикации, рассказывающие об успешном приживлении чужеродного лоскута кожи благодаря определенной физической или химической обработке его перед пересадкой. И всегда было трудно решить: заблуждается ли автор сам или сознательно вводит в заблуждение других.

Заблуждаться ученый имеет право, фальсифицировать экспериментальные данные — никогда. В науке это абсолютно бессмысленно по двум причинам. Во-первых, потому, что сама суть исследования состоит в многократной проверке предположений, пока не выяснится истина. Во-вторых, фальшивые данные будут опровергнуты другими. Их не удастся скрыть.

Доктор Вильям Саммерлин был руководителем клиники кожных болезней в Стэнфордском университете в Калифорнии. Именно там в 1970 году он заявил, что может брать кожу от одного человека и, продержав ее в течение двух недель в специальной питательной среде, пересаживать другому. Кожа приживается, никаких реакций отторжения не развивается.

С этой сенсацией (а это именно сенсация, обещающая решить наконец проблему несовместимости тканей при пересадках) Саммерлин в конце 1971 года приехал в Миннесоту, чтобы закончить работу на степень доктора наук. Там он обратился к Роберту Гуду — известному иммунологу, о котором уже было рассказано. Гуд предоставил Саммерлину возможность работать в своей лаборатории, чтобы убедиться в правоте или беспочвенности сенсации.

Может быть, жульничество Саммерлина вскрылось раньше, но в 1972 году Гуд получил предложение возглавить крупнейший в Соединенных Штатах Мемориальный раковый центр в Слоун-Кэттеринге близ Нью-Йорка. Это было не только признанием его личных заслуг. Это было признанием определяющей роли иммунологических проблем в решении вопросов диагностики, предупреждения и лечения рака.

Профессор Гуд переехал в Нью-Йорк.

Сенсация Саммерлина осталась нерасшифрованной. Однако что-то помешало Гуду окончательно поверить этому молодому экспериментатору. Защита докторской

диссертации была отложена. А самого Саммерлина Гуд пригласил работать в Слоун-Кэттеринг.

Опыты были потрясающими. У белых мышей приживались лоскуты кожи от черных. На лоскутах росла черная шерсть. Саммерлин стал профессором Мемориального ракового центра.

Профессор Гуд поручает двум аспирантам проверить опыты Саммерлина. Приживления нет. Черные лоскуты кожи отторгаются.

Сэр Питер Медавар — английский ученый, получивший Нобелевскую премию за работы по трансплантации тканей, тоже попытался воспроизвести опыты Саммерлина. В беседе с корреспондентом газеты «Нью-Йорк таймс» он заявил: «Я бросил эту работу, разочаровавшись в ней».

А у Саммерлина пересаженные белым мышам кожные лоскуты живут! На них растет черная шерсть.

Неизвестно, сколько бы времени еще продолжалось это чудо, если бы не событие, происшедшее ранним утром 30 марта 1974 года. Работник вивария застал Саммерлина у клеток с животными. Черным фломастером Саммерлин красил шерсть у белых мышей.

В этот же день профессор Гуд создал специальную комиссию. Через две недели жульничество было обнародовано. 18 апреля 1974 года в «Нью-Йорк таймс» была опубликована статья известного журналиста Жана Броди «Обвинение в фальсификации результатов исследования взбудоражило онкологов в Слоун-Кэттеринге». Это событие он назвал «медицинский Уотергейт». Тридцатипятилетний профессор был снят с работы. Он оказался несовместимым с наукой.

Преодолеть иммунные реакции отторжения с помощью особого питательного раствора и фломастера не удалось. Эту проблему закрыли и другие фанатики, как честно заблуждавшиеся, так и пытавшиеся ввести в заблуждение других.

«Как же так? — возразит читатель. — Известно, что хирурги пересаживают кожу, кости и даже сосуды от одного человека другому. Например, при обширных ожогах берут кожу у добровольцев и пересаживают пострадавшему. Об этом даже в газетах пишут».

Не думайте, что эту кожу берут зря. Ее пересаживают, и в первые дни она служит обожженному верой и правдой. Успевает помочь. Она, во-первых, прикрывает

рану. Затем отторгается. Но она служит каркасом для новой, своей кожи. На ее месте остается островок из новой, создающейся кожи. От этого островка в стороны будет расти молодая ткань. Поэтому польза от таких пересадок большая.

Так что не зря ищут добровольцев поделиться своей кожей в пользу обожженного. Пересаженные кости, сосуды, хоть и рассосутся, но послужат каркасом для новой, молодой собственной костной или сосудистой ткани.

В настоящее время такие пересадки широко используются в хирургии. Специальными учреждениями собираются лоскуты кожи, сосуды, кости, консервируются и в случае необходимости доставляются в хирургические отделения. Учреждения эти называются тканевыми банками: банк кожи, сосудов, глаз, костей. Первый тканевый банк был открыт в США в 1950 году.

— Цель иммунной системы ясна. Но как она достигается?

— Это самый главный вопрос, и ответ в общей форме уже был дан: работают Т-лимфоциты.

— Но каковы формы этой работы? В чем проявляется их действие? Можно ли это увидеть и измерить?

Для достижения всякой цели требуются определенные средства и способы. У иммунной системы есть цель — охрана генетического постоянства тела. В организме не должно быть ни одной генетически не своей клетки. Проникнет ли чужая или изменится своя, цель остается одной и той же — уничтожить.

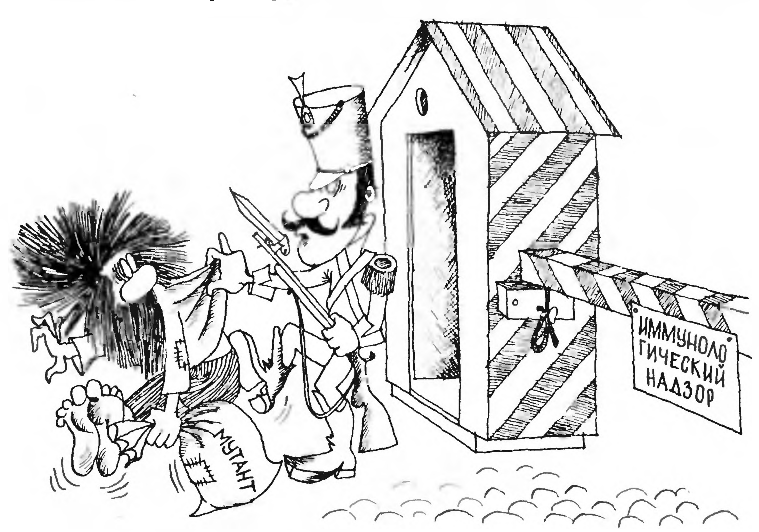
Цель есть, должны быть средства. Это Т-лимфоциты, которые возникают в тимусе. Они исполнители всех главных функций иммунной системы по узнаванию генетических чужаков или генетических изменников (мутантов). Они владеют способами уничтожения или, по крайней мере, торможения жизнедеятельности генетически отличных клеток.

Это не значит, что все тонкости этих способов изучены и известны науке. Скорее наоборот. Мы еще не знаем деталей. Но феномены есть, следовательно, есть возможности изучать. В ближайшие годы станут известны и тонкости.

Самый первый феномен был открыт в 1960 году и получил название цитопатогенного действия лимфоцитов.

Эти иммунологические функции лимфоидной системы осуществляются непосредственно лимфоцитами. Непосредственно — это значит путем прямого контакта.

В этом случае лимфоциты нападают на антигены чуждых клеток сами. Такие лимфоциты получили название сенсибилизированных, имеющих повышенную чувствительность к определенным антигенам, которую они приобретают после воздействия на организм этих антигенов. Например, если А пересадить кусочек кожи



от Б, то лимфоциты А станут сенсибилизированными в отношении клеточных антигенов Б.

В 1960 году в США были опубликованы две научные работы. Автором первой был Гоуаертс, авторами второй — Розенау и Мун. Обе демонстрировали один и тот же феномен — цитопатогенное действие сенсибилизированных лимфоцитов по отношению к чужеродным клеткам. После этих публикаций появились новые термины. Клетки, против которых действовали сенсибилизированные лимфоциты, были названы клетками-мишенями. Сами лимфоциты получили название киллеров, то есть убийц.

Чтобы увидеть цитопатогенное действие лимфоцитов, в питательной среде выращивают клетки-мишени мышей, крыс, собак или человека. Добавленные в питательную среду сенсибилизированные лимфоциты за несколько ча-

сов прикрепляются к культивируемым клеткам-мишеням, образуют вокруг них агрегаты и разрушают. Феномен иммунологически специфичен: разрушаются только те клетки, против которых сенсибилизированы лимфоциты-киллеры. Он воспроизводится при использовании лимфоцитов из лимфатических узлов, селезенки или периферической крови и не требует участия антител, не зависит от их выработки.

Т-лимфоциты воюют сами. Воюют не на жизнь, а на смерть. Именно на смерть! Уничтожая мишень, они гибнут сами. Они подобны пчелам, защищающим свой рой, которые жалят, хотя после этого погибают сами.

Лимфоцит-киллер несет на своей поверхности специальные структуры — рецепторы. Ими он распознает чужую клетку и прочно присоединяется к ней. Так прочно, что его клеточная стенка в месте соприкосновения разрывается. Клеточный сок, содержащий губительные для мишени вещества, выходит наружу и разрушает ее. Вещества эти носят название протеолитических ферментов, то есть ферментов, растворяющих белки. Если один лимфоцит не сможет разрушить мишень, подойдут два, три, четыре, десять, сто.

— Откуда же берется так много сенсибилизированных лимфоцитов?

— Из кровотока.

— Но если они так будут тратиться, они скоро кончатся. Тимус не успеет их нарабатывать.

— А они нарабатываются сами. Это и есть еще одно средство достижения цели.

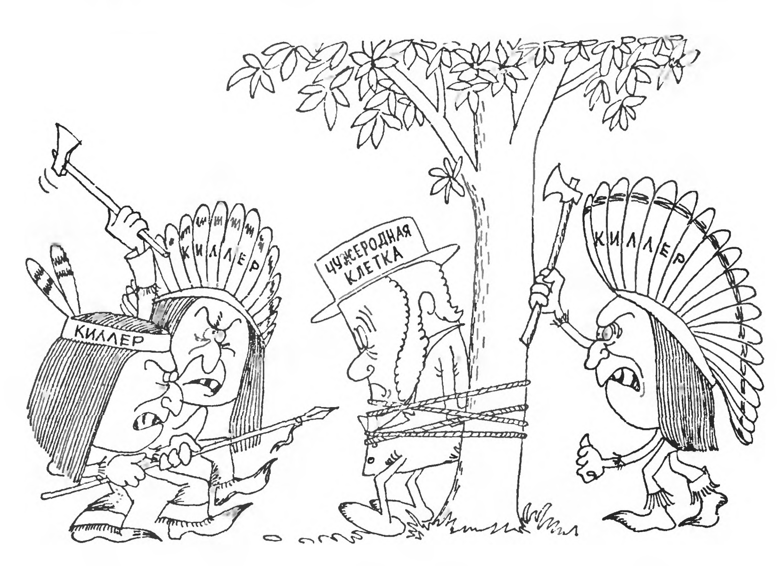
Канадская исследовательница Барбара Байн искала способ, с помощью которого можно было бы безошибочно отличать лейкозные клетки от нормальных лейкоцитов.

Лейкоз — рак крови, или белокровие, подкрадывается незаметно. В крови больного человека накапливается ненормально много белых кровяных шариков — лейкоцитов. Лечение малоэффективно. Прогноз печальный. Вот если бы научиться своевременно отличать лейкозные клетки от нормальных, зацепиться за это отличие и выбить их. А нормальные, нераковые клетки оставить.

Однажды Байн решила смешать лейкоциты больного лейкозом с лейкоцитами из крови здорового человека.

Она поместила смесь клеток во флакон, налила туда питательной среды и поставила в термостат при 37 градусах по Цельсию. Получилась культура смешанных клеток. Каждый день исследовательница изучала клетки под микроскопом.

День, два, три, пять... Несомненно, в культуре смешанных клеток зрелые лимфоциты превращались в молодые формы клеток — в бласты — и размножались. В культуре нормальных лимфоцитов такой бласттрансформации не было. Лейкозные клетки без добавления



нормальных тоже вели себя спокойно. Трансформация в бласты происходила только в смеси лейкоцитов больного и здорового человека. Все точно! Эти важные данные необходимо экстренно опубликовать. Они важны для многих исследователей, изучающих лейкозы.

Статья направлена в журнал, но исследования не прекращаются. Не исчезают и вопросы. «А может быть, способность трансформироваться свойственна не только лейкозным клеткам? — думала исследовательница. — Я действительно смешала лейкоциты от больного с лейкоцитами от здорового человека и получила эффект. А если смешать лейкоциты двух здоровых лиц, не лейкозных? Что будет? Может, свойство трансформироваться присуще не только лейкозным лимфоцитам? Может,

я открыла более общее свойство лимфоцитов узнавать чужие клетки и реагировать на них? Может, лейкоз тут ни при чем?»

Да, лейкоз тут ни при чем. Байн открыла новое фундаментальное свойство белых клеток крови. Это произошло в 1964 году. Она смешала лимфоциты от двух здоровых людей и получила бласттрансформацию. Она взяла другую пару, третью, четвертую, пятую... Только когда смешивались лимфоциты от братьев или сестер — идентичных близнецов, трансформации не было. Во всех остальных случаях, когда смешивались чуждые друг другу клетки, была. И что любопытно: чем более чужеродны клетки, тем сильнее бласттрансформация, тем сильнее они реагируют на чужаков, тем быстрее размножаются, увеличиваясь в числе.

Позднее выяснилось, что этой способностью превращаться в бласты, размножаться, увеличиваясь в числе, обладают именно Т-лимфоциты. В результате бласттрансформации накапливается большое количество сенсибилизированных лимфоцитов-киллеров, способных убивать чужеродные клетки-мишени.

— Следовательно, пока не накопятся лимфоциты-убийцы, пересаженные в организм клетки нормально живут и функционируют?

— Не совсем нормально. Чужеродным пришельцам плохо живется уже только оттого, что рядом не свои, а чужие.

— А какая разница? Ведь пока не разовьются иммунные реакции отторжения, им ничего не угрожает.

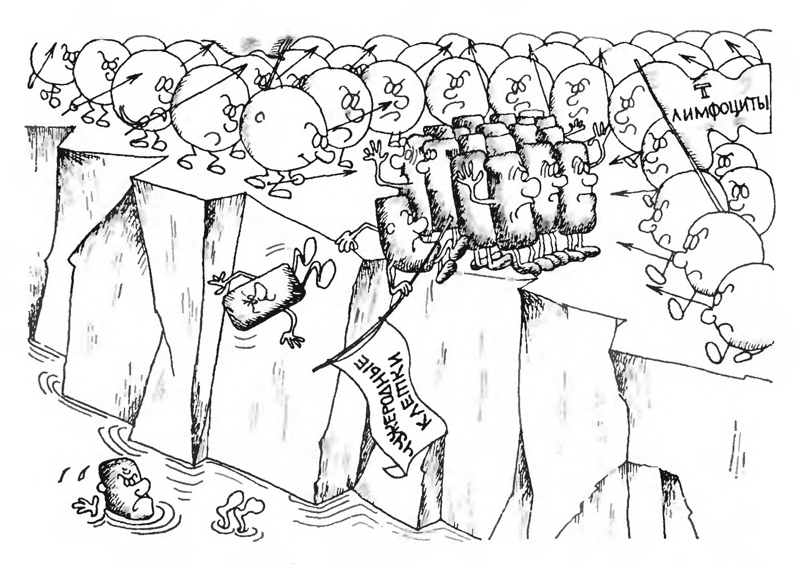
— Активное убийство не угрожает, но жить труднее. Лимфоциты умеют создавать вокруг себя атмосферу, в которой своим жить легко, а чужим трудно.

В 1964 году шведский исследователь Карл Хеллстром ввел в науку новое понятие и, естественно, новый термин — сингенное предпочтение. Обратите внимание, не открыл новое явление, а ввел новое понятие. И все-таки именно Хеллстром открыл его!

Так уж всегда в науке — важнее осмыслить, чем заметить. Первооткрыватель в науке — понятие всегда условное. Несовместимость тканей при пересадках отмечали многие, а биологическую (нехирургическую) причину несовместимости сформулировал Каррель. Иммунную природу отторжения увидел Холман, а открыл ее Меда-

вар. Хеллстром не первым увидел открытое им предпочтение, но первым разглядел его.

Еще до 1964 года американский иммунолог и генетик Георг Снелл заметил одну странность. Он пересаживал раковые опухоли от одной мыши другой. Раковые клетки приживались, и опухоль росла. Однако судьба пересаженных опухолей и животных была неодинаковой и подчинялась строгим закономерностям. Благодаря тому, что Снелл работал на чистолинейных животных (кстати, он их сам и выводил), он разобрался в странностях и сформулировал законы. Это не литературная гипербола, правила Снелла так и называются: «Генетические законы трансплантации».



По этим законам судьба подопытных животных складывается так:

1. Опухоль растет и оказывается смертельной, если мышь, от которой она взята, и мышь, которой пересажена, генетически тождественны (например, обе мыши линии А).

2. Опухоль не растет, если пересадка ведется между мышами разных пород (опухоль от мышей линии А не растет на мышах линии Б).

3. Опухоль одной породы (А) растет на детях мышей этой породы, каков бы ни был второй родитель (В, С и

т. д.). Иначе говоря, опухоль А растет на животных АВ, АС и т. д.

4. Наоборот, опухоль от гибридных детей АВ или АС не приживается ни на А, ни на В, ни на С мышах; АВ — только на АВ и АС — только на АС.

Эти законы иммунологически объяснимы. Приживаются и растут те ткани, в которых не содержится никаких дополнительных антигенов. Поэтому опухоль А не приживается на мышах В. Опухоль АВ не приживается на мышах А, мешают антигены природы В; она не приживается и на мышах В, так как мешают антигены А. Чуждые антигены включают иммунные реакции. Накапливаются лимфоциты, агрессивные против клеток с чуждыми антигенами. Чужеродная ткань убивается.

Если же клетки А пересаживаются в организм А, они растут и размножаются. То же самое происходит, когда клетки А попадают в организм АВ. Для него клетки также не содержат ничего дополнительного, чуждого: только антигены генотипа А, которые есть и в нем, ведь он АВ. Иммунные реакции не могут развиться: не на что, чуждых элементов нет. Вот тут-то, в третьем законе, и замечается странность. Опухоль А растет и в организме А, и в организме АВ. Но во втором организме растет гораздо медленнее. Иммунные реакции развиться не могут, но рост тормозится. Чем?

Вот из этой странности Хеллстром и сделал вывод о сингенном предпочтении. Он показал, что это не особенность поведения опухолей, не частное явление. Это также закон. Во всех случаях генетически тождественная (сингенная) ткань всегда приживается, растет и размножается предпочтительнее, чем нетождественная (несингенная). Даже когда иммунные реакции против нее не могут включиться, как это бывает у гибридных детей, у облученных реципиентов или под влиянием препаратов, подавляющих иммунитет. Пересаженной чужеродной ткани жить трудно даже без всякого иммунитета в классическом смысле этого слова. Ей трудно размножаться и расти в чужом окружении.

Механизм феномена сингенного предпочтения совершенно неизвестен.

— Первооткрыватели активности лимфоцитов против чужеродных клеток составляют неплохую интернациональную бригаду.

— Да, Байн из Канады, Хеллстром из Швеции, Розенау и Мун из Соединенных Штатов Америки.

— А русские есть в этой бригаде?

— Есть и русские.

В 1965 году в лабораторию пришла молодая исследовательница. Пришла и попросилась в аспирантуру. Раньше она работала в другом институте и занималась вопросами замораживания и хранения костного мозга для пересадок. Однако ее влекли иные проблемы, связанные с изучением причин и механизмов несовместимости тканей, то есть проблемы трансплантационного иммунитета.

Формальности... Экзамены... И в лаборатории появился новый сотрудник. Именно сотрудник, а не аспирант,

потому что Лия Сеславина уже много умела. Ее не надо было обучать азам экспериментальных приемов. Можно было сразу начинать исследования, заняться количественным учетом цитопатогенного действия иммунных лимфоцитов, выяснить, как угнетается это действие при лучевой болезни. Нужна была количественная оценка, чтобы можно было прямо считать клетки в пробирке.

Методика Розенау не пошла...

Потом отказались от приема Давида.

Потом забраковали метод Фридмана, который вооб-

ще оказался липой: в его системе лимфоциты никого не убивали, так что до подсчетов дело не дошло.

Часами сидели и выдумывали формы сосудов, в которых удобнее было бы сталкивать иммунные лимфоциты с клетками-мишенями, то есть с клетками, которых они должны убивать. Часами выдумывали, как бы изловчиться и подсчитать убитые клетки. Подсчитать точно, очень точно!

Шли недели. Месяцы. Пролетел год. Все жалели Сеславину. Время идет, а работа не движется.

Решили попробовать последнее: смешать селезеночные клетки от иммунных мышей с селезеночными клетками-мишенями, а потом подсчитать там количество стволовых клеток. Может быть, в первую очередь будут выбиты именно они. Если не получится, придется работать по старинке.

Стволовыми называются те клетки, от которых зависит жизнь всей ткани, например селезенки или костного мозга. Это из них получаются все остальные клетки. Потому их и называют стволовыми. Как ствол дерева, от которого растут все ветви, листья, плоды. Выбей эти клетки, и погибнет вся ткань.

Через десять дней рассматривали цифры первого эксперимента. В одной селезенке было 50 стволовых клеток, в другой — 130. Значит, в смеси должно быть 180. А насчитали только 60 штук. Значит, около 70 процентов исчезли. Исчезли стволовые клетки. Так вот на кого обрушиваются удары иммунных лимфоцитов! Они «бьют в корень».

Стоп. Кажется, набрели на что-то стоящее.

Лия Сеславина поставила семь опытов подряд, и семь раз происходила инактивация стволовых клеток... А дальше чуть не повторилась история Барбары Байн.

Канадская исследовательница взяла в опыт лейкоциты от лейкозных больных и сделала вывод, что лейкозные клетки активируются под влиянием чужеродных лейкоцитов. Так она и опубликовала свои данные. Сеславина взяла иммунные лимфоидные клетки и пришла к выводу, что именно иммунные лимфоциты убивают чужеродные стволовые клетки.

А может быть, и неимунные? Может быть, нормальные лимфоциты тоже бьют? И Сеславина поставила еще семь опытов. Тогда и произошло открытие. О том, что иммунные лимфоциты могут разрушать клетки, знали.

Пусть это не было количественно точно измерено, но об этом знали. А то, что нормальные лимфоциты обладают таким же свойством, известно не было.

Сеславина получила положительный ответ. Да, обладают! Нормальные лимфоциты, в первый раз увидев чужеродные стволовые клетки, инактивируют их. Так и назвали это явление: «Инактивация несингенных (то есть чужеродных) стволовых клеток».

Классическая иммунология привыкла иметь дело с двумя основными реакциями, направленными на отторжение чужого: выработкой антител и появлением специфически сенсибилизированных клеток, несущих активные структуры на своей поверхности. И те и другие появляются через 3—7 дней после вторжения чужеродного пришельца, а накапливаются еще позже.

Как теперь стало известно, трудная ситуация для пересаженной ткани складывается задолго до выработки антител и накопления специфически вооруженных клеток. Во-первых, стимулируются к размножению лимфоциты — их будущие убийцы. Во-вторых, им самим очень трудно размножаться и расти в новом, «чужом» окружении. В-третьих, самые главные — стволовые — клетки, от которых зависит их рост, размножение и жизнь, выбиваются в первую очередь. Ткань пересажена, она функционирует, с большим или меньшим успехом выполняет свои задачи, но уже обречена, ее «корни» подрублены в первые же дни.

— Если иммунитет столь неумолим, значит, пересадки бессмысленны?

— На этот вопрос до 1953 года отвечали утвердительно: да, бессмысленны.

— Что же произошло в 1953 году?

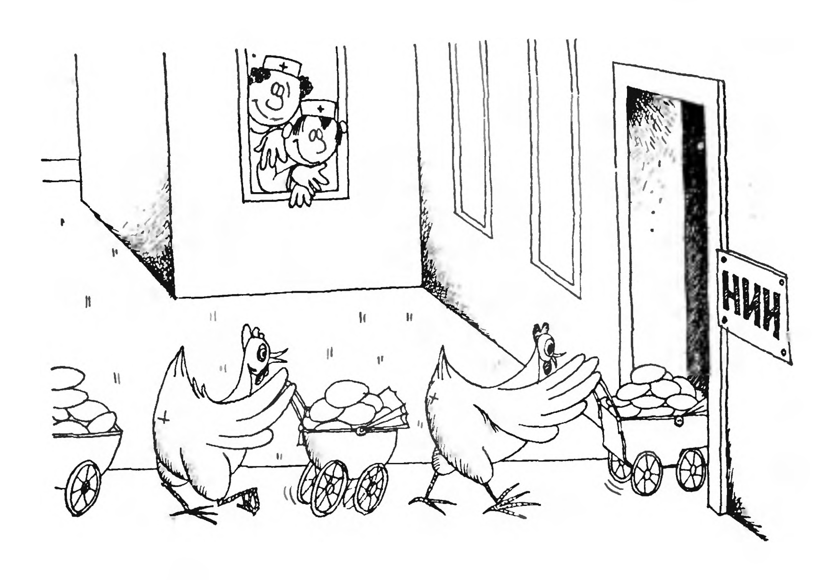
— Открыли иммунологическую толерантность. Именно это сдвинуло проблему трансплантации с мертвой точки.

— Кто совершил открытие?

— Два человека, работавшие в разных странах, независимо друг от друга.

Летом 1952 года молодой сотрудник одной из лабораторий Института экспериментальной биологии Чехословацкой академии наук в Праге Милан Гашек поехал на птицеферму. И все началось... Во всяком случае, так утверждает сам Гашек.

В лаборатории задумали интересное исследование. Не совсем было ясно — вернее, совсем было не ясно, что получится, если в период эмбрионального развития двум зародышам сделать общую систему кровообращения. Так, чтобы в период, когда самостоятельные организмы еще не создались, кровь одного из них проходила через кровеносные сосуды другого, и наоборот. Главное здесь не столько общая система кровообращения, сколько общая кровь. Системы кровообращения различны, но в одном месте соединяются, и кровь обобществляется.



Не ясно было, возможно ли создать такую модель. Не ясно было, жизнеспособна ли такая модель. Не ясно было (если окажется жизнеспособной), отразится ли эта операция на длительности жизни. Не ясно было, как скажется в дальнейшей самостоятельной жизни (если такая наступит) взаимное влияние двух зародышей разных пород.

Поставить такой эксперимент на кроликах, собаках или любых других млекопитающих казалось невозможным. Ведь эмбрионы млекопитающих развиваются в матке материнского организма. Как соединить в эксперименте кровеносные системы двух эмбрионов, развивающихся в разных материнских организмах?

Невозможно...

Зародыши птиц куда доступнее. Они развиваются отдельно от матери. Их можно вообще растить без матери. Зародыши птиц отделены от мира лишь тонкой яичной скорлупой. Под скорлупой на одной из наружных оболочек зародыша развивается сеть кровеносных сосудов, связанная с системой кровообращения тела зародыша.

Приблизительно к восьмому дню инкубации яйца при 37 градусах и развивается эта оболочка. Называется она «хорионаллантоисная мембрана». Если после восьмого дня в скорлупе двух яиц выпилить окошки, можно соединить эти мембраны.

Короче говоря, первое, что надо сделать, — поехать на ферму, договориться о поставке в институт яиц разных пород кур. Второе: в лаборатории необходимо завести инкубатор. Без него не будут развиваться куриные эмбрионы, соединенные хорионаллантоисными мембранами. Никакой самой деликатной матери-курице нельзя доверить столь тонкое устройство, как сращенные яйца. Когда такие цыплята вылупятся, их можно изучать, определяя влияние эмбрионального соединения, или, как его стали называть, эмбрионального парабиоза.

Парабиоз в переводе обозначает «около жизни». Парабиоз имеет много значений. Например, «около жизни» может пониматься как что-то около жизни и около смерти (полумертвый). Но в данном случае, когда мы говорим «парабионты», мы имеем в виду другое — две жизни развиваются непосредственно около друг друга.

Начались до обиды короткие дни экспериментирования и бесконечно долгие недели ожидания результатов.

Эти тонкие, хрупкие мембраны не так-то легко было соединить. Хирургические швы не помогали. Решение было найдено не сразу. Хорионаллантоисные мембраны двух десятидневных куриных зародышей прекрасно срастались только тогда, когда между ними помещали зародышевую ткань от третьего, еще более молодого эмбриона. Мембраны срастались и взаимно прорастали кровеносными сосудами друг в друга.

Проверка: краска, введенная в кровь одному зародышу, появляется в крови другого.

Итак, методика эксперимента отработана и усвоена. Можно начинать планомерное изучение цыплят, бывших парабионтов. Но до этого через лабораторию, операцион-

ную и инкубатор прошли десятки, а потом и сотни куриных эмбрионов.

И вот наконец бесспорные результаты. В руках у Гашека объекты основного эксперимента: цыплята, вылупившиеся из соединенных яиц. (Сами цыплята не соединены между собой. Их сращенные оболочки остались на скорлупе, а цыплята проклюнули ее и освободились.) Как они будут вырабатывать антитела на антигены друг друга? И будут ли? Впереди еще эксперимент.

Возраст цыплят — 107 дней. Это молодые куры породы белый леггорн. В эмбриональном периоде своей жизни они были парабионтами. Сосудистые мембраны будущих кур были соединены на 10-м дне инкубации яиц. На 21-й день, как и положено, цыплята вылупились и получили свои номера — 516 и 517.

Цыплята выросли...

Милан Гашек готовит шприц, чтобы начать иммунизацию двух цыплят. Он берет кровь у одного и у другого. На пробирках появляются надписи: «Кровь парабионта № 516» и «Кровь парабионта № 517». Следующая процедура: иммунизация цыпленка № 516 кровью № 517 и, наоборот, цыпленка № 517 кровью 516-го. Известно и еще раз проверено, что обычные, не парабионтные цыплята леггорны в ответ на введение крови других цыплят вырабатывают антитела, которые склеивают эритроциты вводимой крови.

Милан Гашек взаимно иммунизирует своих питомцев № 516, № 517 один раз, два, три, шесть...

Антител нет! Цыплята инертны!

Через четыре недели Гашек повторяет иммунизацию. Результат тот же!

Бывшие парабионты не вырабатывают антител против эритроцитов друг друга! В остальном их иммунитет полностью сохранился. Они не утратили способности вырабатывать антитела вообще. На попадание в их кровь эритроцитов других кур — не парабионтов — эти цыплята со странными цифровыми именами реагируют нормально.

Впоследствии оказалось, что цыплятам, находившимся в эмбриональном парабиозе, можно пересаживать кожу от своих необычных партнеров. И она приживается! А лоскут кожи от любого другого цыпленка отторгается в свой обычный срок. Для кур этот срок 8—12 дней.

...Открыто нечто новое, ранее неизвестное науке. Открыто явление, противоположное иммунитету.

Контакт взрослого животного с антигеном приводит к стимуляции иммунитета и к выработке антител. Контакт эмбриона с чужеродными антигенами другого организма порождает терпимость к этим антигенам. По отношению к этим антигенам иммунитет выключается на всю жизнь.

Иммунитет — страж индивидуальности организма — поддался. Пробита брешь в, казалось, неприступной стене. Найдена щель для разрушения биологической уникальности индивидуума.

Пока еще в эту щель ничего не проникло. Но она появилась. Стало ясно, что контролируемое воздействие может хоть в какой-то степени лишить индивидуум уникальности.

О своем открытии Гашек сообщил в печати в 1953 году.

— Как он назвал свое открытие?

— Не очень удачно. Гашек назвал описанное явление «вегетативной гибридизацией» у птиц. Это сочетание слов было в предыдущие годы скомпрометировано работами Лысенко, который пытался вегетативной гибридизацией заменить генетику. Поэтому к публикации Гашека в первое время отнеслись скептически.

— Кто же дал настоящее название феномену?

— Медавар.

В том же 1952 году английский исследователь профессор Питер Медавар вместе со своими молодыми сотрудниками занимался пересадкой кожи у телят. Особенно их интересовало, как приживается кожа у телят-близнецов, если ее пересаживать им друг от друга.

Не думайте, что с близнецами все ясно: если однояйцевые — кожа приживается, разнояйцевые — отторгается. Все сложнее.

Если близнецы идентичны, если они развились из одной яйцеклетки (однояйцевые близнецы), кожа всегда приживается. Если же они генетически неидентичны, из разных яйцеклеток (разнояйцевые), кожа друг от друга приживаться не должна. Теоретически так. На практике не всегда так.

Оказалось, у некоторых явно неидентичных близне-

цов пересаженные кожные лоскуты приживались навсегда как свои. Кожа любого другого теленка отторгалась. Ясно, что удивительная терпимость иммунитета телят-близнецов к коже друг друга была следствием какого-то естественного процесса. Медавар вспомнил работы ученых, живущих в США и Австралии.

В 1945 году американский ученый из Калифорнии Рэй Оуэн обнаружил интересную вещь. При одновременном внутриутробном развитии сразу двух телят их кровообращение приходит в тесный контакт, и они обмени-

ваются кровью. Оуэн доказал, что у родившихся телят-близнецов в крови циркулируют эритроциты друг друга.

Оуэн нашел то, что моделировал Гашек. Нашел на восемь лет раньше. Ему бы проверить механизмы иммунитета этих телят по отношению друг к другу. И не в том дело, что Оуэн не догадался, видимо, время еще не пришло. Эти несколько лет еще нужны были ученому миру, чтобы сделать шаг вперед. Он был сделан в 1949 году, когда Бернет и Феннер опубликовали свою теорию иммунитета. С точки зрения этой теории стало понятным явление, подмеченное Оуэном. Бернет и Феннер высказали общее положение: если организм в период эмбрионального развития контактирует с какими-либо антигенами (в данном случае с тканями другого организма), то он должен стать иммунологически инер-

тен к этим антигенам на всю жизнь. Предсказание надо было проверить.

Что бы там ни думали авторы хитроумных экспериментов, во имя чего бы они ни делали свои исследования, жизнь, истина все ставит на свои места. Эксперимент Гашека и, главное, правильное объяснение его опытов не были возможными до всех этих работ. Не потому, что без них нельзя. А потому, что они постепенно, шаг за шагом подводили мировую исследовательскую мысль к этим работам. Иммунология взрослела. И линию подобных работ она не могла пройти. И в то же время блестящий опыт Гашека не может быть обойден и не может не учитываться во всех последующих работах и рассуждениях иммунологов.

В 1953 году профессор Лондонского университета Питер Медавар совместно со своими сотрудниками Рупертом Биллингхемом и Лесли Брентом опубликовали замечательные эксперименты. Цель этих экспериментов — воспроизведение редкого природного явления, описанного Оуэном. Моделированием этого явления можно проверить предсказание Бернета и Феннера.

Предположение: встреча зародыша с чужеродными клетками должна создать терпимость к соответствующим антигенам во взрослой жизни.

Объект эксперимента: чистолинейные мыши двух пород — серые СВА и белые А.

Эксперимент: искусственное введение зародышам СВА клеток от мышей А.

Ожидаемый результат: развитие у родившихся мышей СВА терпимости к клеткам и тканям породы А.

Описание одного из экспериментов, опубликованного в журнале «Nature» («Природа») от 3 октября 1953 года. Это был эксперимент № 73.

Взята самка СВА на 15—16-й день беременности. Под наркозом у мыши по средней линии был вскрыт живот. Сквозь растянутую стенку матки видны зародыши-мышата. Тонкой иглой прокололи стенку матки и каждому эмбриону ввели по 10 миллиграммов клеточной взвеси, приготовленной из селезенки и почек мыши линии А. Эти клетки были жизнеспособными и теоретически должны были прижиться в эмбрионе. (Новое положение для нас. Еще об этом не упоминали: иммунитет у эмбриона, как и многое другое, неразвит. Трансплан-

таты хорошо приживаются, не отторгаются: у эмбрион нет иммунитета.) После этого живот был зашит.

Через четыре дня, в нормальный срок, мышь родил пять мышат. Выглядели они совершенно нормально.

Через восемь недель мыши, как им положено, стал взрослыми и весили по 21 грамму. Каждой из них пе ресадили лоскуты кожи от мышей линии А, ткань то же природы, той же антигенной структуры, что и клетк введенные эмбрионам.

Через 11 дней обследовали состояние пересаженнс кожи. Это не случайный срок. Предварительными опы тами установлено: кожа мышей линии А, пересаженна мышам линии СВА, отторгается через 11 дней. У дв подопытных мышат трансплантаты погибли. У тр других пересаженная кожа чувствовала себя прекрасн Она приросла, будто собственная ткань. Ее чуждое пр исхождение выдавал только цвет: на сером фоне шерс мышей СВА ярко выделялся белый лоскут. Типичная д мышей А белая шерсть была нормальной густоты жесткости.

Через 50 дней одной из этих трех мышей снова пер садили кожу той же линии А. С этого дня она ста носителем двух чужеродных лоскутов кожи.

...Открыто нечто новое, ранее не известное науке. С крыто явление, противоположное иммунитету.

Контакт взрослого животного с антигенами прин дит к стимуляции иммунитета. Иммунитет, возникши результате искусственной стимуляции, издавна на: вается активно приобретенным иммунитетом. Если первая встреча организма с антигенами, в частност чужеродными клетками, происходит в эмбриональн период, возникает противоположный эффект — имму тет к этим антигенам выключается на всю жизнь. Э явление, аналогичное активно приобретенному им нитету, но с обратным знаком, Медавар назвал акти приобретенной толерантностью, то есть терпимостью.

В медаварской лаборатории начался поток иссле ваний. По комнатам бегали мыши, несущие на себе разных цветов от разных пород. Это были неотторг щиеся лоскуты пересаженной кожи — живые сви тельства того, что барьер несовместимости нельзя с тать непреодолимым.

Статьи и доклады Медавара подливали масла огонь. В течение нескольких лет интерес к его иссле

ваниям возрос настолько, что, когда в 1960 году он читал лекции в Гарварде, самая большая аудитория не вмещала всех желающих слушать их. Потребовался дополнительный зал, в который лекции транслировались через усилитель.

Так в 1953 году Гашек в Чехословакии, а Медавар в Англии, независимо друг от друга и не зная друг друга, описали новое иммунологическое явление. И конечно, каждый узнал из журналов о работах другого.

«В то же время, когда были опубликованы мои работы, — рассказывал Гашек, — вышла и статья Медавара. Я увидел в ней подтверждение своих результатов и сразу же попытался его методом внутриэмбриональных инъекций вызвать у цыплят и мышей толерантность. Медавар, в свою очередь, повторил нашу методику. Впервые мы встретились на эмбриологическом съезде в Брюсселе в 1955 году, где мы познакомились лично и поделились опытом».

Так поступают настоящие ученые. Радость познания, радость удивления на первом месте. Не доказывают друг другу, кто на сколько часов или дней додумался до чего-то раньше другого. Они повторяют опыты далекого товарища. Они радостно и искренне жмут руки друг другу.

— Как могло открытие толерантности сдвинуть проблему трансплантации с мертвой точки? Больного, которому требуется пересадка кожи, почки или костного мозга, не вернешь в эмбриональное состояние.

— Конечно, не вернешь. Не в этом дело. Дело в открытии самой возможности преодоления несовместимости! У Даниила Данина есть хорошие слова: «Отчего географы древности не открыли Северного полюса, а заодно и Южного? Отваги не хватило? Нужды не было? Да нет же! Надо было прежде всего знать, что где-то полюсы существуют». После 1953 года стало ясно, что полюсы преодоления иммунологического барьера несовместимости существуют.

Что же конкретно дала иммунология хирургии после 1953 года? Если коротко ответить на этот вопрос, то потребуется всего две фразы. Во-первых, создала способы выбирать наиболее подходящего донора. Во-

вторых, нашла и дала хирургам способы подавления иммунитета.

Подбор донора...

Это непросто. Ведь антигенов несовместимости открыто более 30. В тканях каждого человека содержится 2, 3 или 4 из этих антигенов. Это значит, что число возможных комбинаций не меньше 7000. Иначе говоря, подобрать тождественного по антигенам донора практически невозможно. Тогда какой смысл подбирать?

Оказывается, смысл есть. Дело в том, что значение тех или иных различий и «сила» разных антигенов не одинаковы, что трансплантационные антигены, имеющиеся в почке, сердце или другом пересаживаемом органе, можно обнаруживать на лейкоцитах, то есть белых клетках крови. По ним типируют предполагаемых реципиентов и доноров. Из нескольких зол выбирают меньшее. То есть подбирают пару донор — реципиент, между которыми нет больших различий. Здесь весь расчет строится на известном иммунологическом правиле: чем меньше различия по антигенам совместимости, тем слабее реакции отторжения тканей, тем легче с ними бороться.

Чтобы подбор был эффективен, необходимо протипировать как можно большее количество предполагае-

мых реципиентов и доноров. Только при достаточно большом выборе можно найти достаточно высокую степень совместимости. Вот почему и возникли специальные международные организации Евротрансплант в Лейдене, Риме, Париже, Осло. Они ведут подбор на уровне нескольких стран.

Как же осуществляется типирование? Что необходимо иметь? Прежде всего нужно иметь набор специальных сывороток. Их создавали в течение последнего десятилетия одновременно несколько групп иммунологов, работающих в разных странах. Шаг за шагом, путем бесконечных проб и сопоставлений открывался один лейкоцитарный антиген за другим, получалась одна типирующая сыворотка за другой. Первым эту работу начал известный французский иммунолог Жан Доссе. Затем подключились лаборатории Пола Терасаки (США), Иона Ван Руда (Голландия), Ричарда Батчелора (Англия), Ругеро Чепелини (Италия), Павла Ивани (Чехословакия), Юлии Михайловны Зарецкой (СССР) и других ученых в других странах. К настоящему времени разные лаборатории обладают наборами сывороток, типирующих более тридцати антигенов тканевой совместимости.

У человека берут кровь и выделяют из нее лейкоциты. Их промывают и в отдельных пробирках смешивают с каждой из типирующих сывороток. Затем к смеси прибавляют небольшое количество какого-нибудь нетоксичного красителя, например метиленовую синь. Если лейкоциты содержат определенный антиген, то в соответствующих пробирках они окрасятся. Это происходит оттого, что антитела повреждают клеточную оболочку лейкоцитов и краска легко проникает в них.

Так в течение нескольких минут определяется антигенная характеристика лейкоцитов человека. Остается только сравнить ее с такими же характеристиками других людей и подобрать наименее различающуюся пару.

Вот что дали иммунологи хирургам во-первых: научили выбирать самых оптимальных для пересадок доноров. Конечно, это не отменяет полностью несовместимости, но степень ее может быть сведена до минимума. И тогда становится особенно эффективной иммунодепрессивная терапия, то есть то, что иммунология дала хирургии во-вторых.

Современная химиотерапия обладает набором удивительных препаратов, чье действие направлено именно на то звено в организме, на которое врачу надо подействовать в данный момент. Не будем говорить об антибиотиках, которые избирательно поражают микробов. Оставим в стороне гормоны, упомянув только об инсулине, который заставляет печень превратить сахар крови — глюкозу — в печеночные запасы гликогена. Вспомним эфир и другие наркотические вещества с их уникальным свойством выключать сознание или лобелин — стимулятор дыхательного центра. В распоряжении врачей имеются химические вещества, понижающие температуру тела и повышающие ее, стимулирующие сердечную деятельность и многие другие.

Существуют ли химические агенты, способные останавливать иммунный ответ? В наши дни на этот вопрос можно ответить утвердительно. Такие вещества есть, хотя они и очень токсичны. Чтобы затормозить иммунные реакции отторжения, нужно ввести почти смертельные дозы этих веществ.

Отсутствие строго специфических препаратов, выключающих только иммунитет, не затрагивая других важных функций, и, следовательно, не токсичных, объясняется тем, что механизмы иммунных реакций до сих пор во многом еще являются тайной. Никто не знает, каким образом клетка, вступив в контакт с чужеродным белком, строит молекулу направленного против белка антитела. Но придет время, и химиотерапия поставит на полку своего арсенала ампулы с веществом, избирательно останавливающим выработку антител. Тогда барьер несовместимости тканей будет окончательно ликвидирован.

Но уже сейчас можно похвастать успехами. Успехами, показывающими, что с помощью введения взрослым животным некоторых химических веществ можно получить состояние длительной иммунологической неотвечаемости, добиться длительного приживления чужих клеток, тканей, органов. К сожалению, подавляется весь иммунитет, в том числе и противомикробная защита. Резко вырастает опасность послеоперационных инфекционных осложнений.

Современные способы подавления иммунологической несовместимости тканей — это еще только первые шаги. И все-таки прогресс несомненен. Лучше всего он

может быть проиллюстрирован на примере пересадок почек от одного человека другому.

До начала применения тех или иных физических, химических или биологических средств подавления иммунитета, то есть примерно до конца пятидесятых годов, все клинические попытки трансплантации почек заканчивались отторжением органа в течение нескольких недель.

В 1960—1962 годах появились первые сообщения об использовании таких иммунологических депрессоров, как рентгеновское облучение, 6-меркаптопурин, кортизон и другие. Продолжительность функционирования пересаженных почек возросла в отдельных случаях (не более 20 процентов) до 6—9 месяцев.

Создание новых химических препаратов, совершенствование их применения значительно увеличили количество долгоживущих трансплантатов. По данным Международного почечного центра за 1965 год, процент почек, пересаженных от неродственных доноров и функционирующих больше одного года, возрос до 30. Прогресс в этой области продолжается. По данным того же центра за 1975 год, основанным на анализе более чем 20 тысяч случаев пересадок, этот показатель возрос до 60 процентов. При использовании почек от родственных доноров эта цифра составила 87 процентов. Дольше двух лет функционируют 45—65 процентов пересаженных почек. В советских клиниках Бориса Васильевича Петровского, Юрия Михайловича Лопухина и Николая Алексеевича Лопаткина получены аналогичные результаты.

Академик Петровский впервые в СССР в 1965 году начал серию пересадок почек от живых доноров-родственников. Сейчас его клиника обладает наибольшим опытом в этой области. Лопухин и Лопаткин сделали десятки операций пересадки трупных почек.

Специального внимания заслуживает иммунодепрессивное действие антилимфоцитарных сывороток (АЛС), то есть сывороток против лимфоцитов — клеток, которые вырабатывают антитела и осуществляют отторжение пересаженного органа. АЛС готовят, иммунизируя лошадей или других животных лимфоцитами человека. Эти лошади становятся иммунными против человеческих лимфоцитов, а выделенные из их крови сыворотки обладают способностью убивать лимфоциты людей. Вот

эти сыворотки и получили название АЛС, ими стали широко пользоваться в клиниках.

Несмотря на то, что биологическое действие АЛС изучалось со времен крупнейших русских ученых Ильи Ильича Мечникова и Александра Александровича Богомольца, исследование возможности использования этого препарата для подавления трансплантационного иммунитета началось с 1962 года. Первым хирургом, применившим у человека АЛС при трансплантации почки, был профессор из Колорадо Томас Старцл. Произошло это в 1966 году.

Большой интерес к АЛС обусловлен тем фактом, что в этом случае трансплантационный иммунитет подавляется в большей степени, чем противомикробный. Пересаженный орган не отторгается, а организм сохраняет способность сопротивляться инфекции. И тем не менее все известные на сегодня препараты для подавления иммунитета — это яды широкого профиля, повреждающие многие системы организма. Передозируешь препарат — смерть. Недодозируешь — восстанавливается иммунитет, начинается отторжение органа. Вот и балансирует больной между жизнью и смертью, как на проволоке. Чем лучше препарат, тем надежнее эта проволока. Но даже АЛС значительно угнетает кроветворение и резко ослабляет защитные силы организма против микробов.

Принципы получения депрессоров направленного действия, отменяющих только отторжение и не повреждающих ничего больше, еще предстоит создать.

Иммунология дала хирургии выбор наилучшего донора и способы угнетения иммунитета. Какой из этих подарков необходимо совершенствовать в первую очередь? Что более важно? Ответить трудно.

Сам по себе подбор донора не решает проблемы полностью, так как подобрать идеально совпадающего по тканевым антигенам почти невозможно. Но чем меньше различия, тем легче бороться с отторжением. Вот почему даже очень известные хирурги, признанные мастера своего дела, потерпели крах при пересадках органов, если пренебрегли помощью иммунологии, необходимостью подбора доноров по антигенам тканевой совместимости.

Конечно, придет время, когда препараты для подавления иммунитета и предотвращения отторжения ста-

нут специфическими и совершенными Тогда, может быть, отпадет необходимость типировать и подбирать доноров и реципиентов Но сейчас иммунодепрессивное лечение весьма токсично и опасно. И тем опаснее, чем сильнее степень несовместимости пересаживаемой ткани.

Поэтому типирование абсолютно необходимо.

— Целесообразность типирования остается непонятной. Каким образом можно найти подходящего донора почки, если вероятность совпадения двух человек по антигенам совместимости равна 1 : 7000? Не станет же врач перебирать тысячи возможных доноров, пока не найдет подходящего.

— Не станет, да это и невозможно. Такого количества доноров почек никогда не может быть под рукой ни среди живых добровольцев, ни среди тех несчастных случаев, когда здоровый человек погибает от травмы, скажем, во время автомобильной катастрофы.

— Как же организуется подбор совместимой пары?

— Наоборот. Не донор подбирается для реципиента, а реципиент для донора.

Дэви Шипперс без стука вошел в просторный профессорский кабинет с широким, во всю стену окном.

— Доктор Ван Руд! Срочная телеграмма. По правительственному каналу из Упсалы. Швеция.

Профессор Ван Руд, директор регионального отделения Евротрансплапта в Лейдене, резко отодвинул рукопись. Рука рванулась к тумблеру внутренней радиосети. Голова с огромной, по-юношески пышной шевелюрой повернулась в сторону вошедшего молодого сотрудника.

— Читайте!

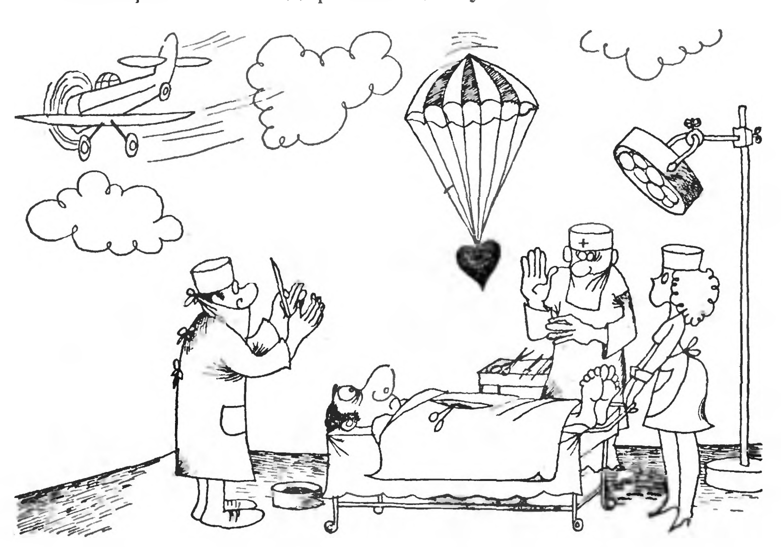
Юноша, перебирая телеграфную ленту, торопливо прочитал:

— В 14 часов 37 минут в клинику доставлен мужчина 40 лет. Множественные переломы позвоночника и основания черепа. В сознание не приходил, состояние безнадежное. Комиссия констатировала смерть мозга. Поддерживается искусственное кровообращение. Несчастный случай произошел в 14 часов 10 минут Органы брюшной полости не повреждены. Может быть использован как почечный донор. Группа крови A, MN.

Резус — CDe, Даффи — а, Лютеран — b, Келл — Kk. Лейкоцитарные антигены — HL—A1, 2, 7, 15.

— Присаживайтесь, Дэви! — попросил молодого человека Ван Руд, взглянул на часы, 16.05, и включил радиосеть.

— Вычислительный отдел, внимание! Закодируйте биологическую индивидуальность донора: A, MN, CDe, Даффи — а, Лютеран — b, Келл — Kk, HL — A1, 2, 7, 15. Повторите! Благодарю вас. Жду ответ.



Обращаясь к сотруднику, профессор добавил:

— Заполните карту изоантигенной индивидуальности этого человека, уточните место его рождения. Поместите карту в группу Скандинавских стран. Кстати, приготовьте мне сведения о частоте встречаемости антигена HL—A15 среди жителей Швеции и Норвегии. Мне кажется, что этот новый антиген встречается у них гораздо чаще, чем среди англичан и французов.

Вспыхнула зеленая лампочка, Ван Руд включил тумблер.

— Слушаю.

— Подходящий, практически идентичный реципиент находится в Лондоне, в английском национальном почечном центре. Мужчина 37 лет, двусторонний гидронефроз. В клинике полтора месяца на аппарате «искусственная почка». Ждет пересадки. Фамилия — Эванс.

— Благодарю вас.

Лампочка погасла. Часы показывали 16.15.

— Дэви, соединитесь срочно с Лондонским почечным центром. Сообщите о подходящем для Эванса доноре. Потребуйте срочного подтверждения реализации предложения.

Ван Руд снова углубился в бумаги. И, как всегда, ненадолго. В 16.40 вошел Дэви.

— Из Лондона позвонили. В Упсалу за почкой вылетел самолет английской военной авиации.

— Военной?

— Да, у них контракт. Так сказать, мирное использование дежурных военных самолетов. Я сообщил в Упсалу. Почка в контейнере будет ждать самолет на аэродроме. Через 3 часа ее доставят в Лондон.

— Молодец, Дэви. Я думаю, через 4 часа она уже будет служить другому человеку.

То, что рассказано, не шутка и не фантазия. Такая международная организация — Евротрансплант действительно существует, и иммунолог из голландского города Лейдена профессор Ван Руд возглавляет одно из отделений Евротрансплаита. В августе 1969 года он был в Москве на XII Международном конгрессе трансфузиологов. (Они изучают проблемы переливания крови.) Ван Руд рассказывал, как возник Евротрансплант. И сцена, которая только что была описана, почти повторяет его рассказ. Но относится она к начальным периодам работы Евротрансплаита. Сейчас дело еще более усовершенствовано.

Почему понадобился такой центр на всю Европу?

Представьте себе, что вам нужен человек с определенными параметрами: блондин, глаза серые, нос с горбинкой, рост 179 сантиметров, вес 75 килограммов, объем легких 5,8 литра, размер ноги 41, возраст 30 лет, женат, имеет двоих детей в возрасте... и так далее по трем десяткам показателей. Спрашивается, легко найти такого или хотя бы сходного человека? Практически невозможно. Да еще чтобы у него можно было взять почку или другой орган для пересадки нашему больному.

Здесь перечислены различные внешние показатели. При пересадке донора подбирают по другим качествам. По особенностям белкового строения его клеток и тканей — по тканевым антигенам. Но задача та же. Найти идентичного нельзя на всем земном шаре. Это такая слу-

чайность, что ею можно пренебречь. Но может быть найден мало похожий и очень похожий. Чем больше сходство, тем успешнее пересадка.

Вот и возникла проблема, как искать. Можно положить в клинику больного, определить характеристики его тканей и начать гоняться за донором, то есть за человеком, который погибает от несчастного случая, например автомобильной катастрофы, и тот или иной орган которого может быть использован для пересадки.

Один случай — не подходит. Пропал донор.

Второй случай — опять не подходит. Вероятность сходства очень мала. Можно перебрать сто, двести доноров — и безуспешно.

Вот и возникла идея сделать все наоборот. Не донора подбирать больному, а больного, ждущего операции, подбирать к случайному донору.

Действительно, в десятках клиник мира лежат сотни больных, например, с почечной недостаточностью. Они живут только потому, что по нескольку раз в день подключаются к аппарату «искусственная почка». Ждут подходящего донора. Их ткани можно заблаговременно типировать и сведения отправить в единый центр. Несколько сотен или тысяч вариантов человеческих индивидуальностей запомнит электронно-вычислительное устройство. По всем трем, четырем и более десяткам признаков. Для любого случайного донора может быть найден сходный реципиент. Вопрос только в организации связи и быстрой доставке пересаживаемого органа. Пока он еще не погиб.

Так начал свою работу Евротрансплант. Вот что говорил Ван Руд на Московском конгрессе: «Функции этой организации заключаются в следующем: на карточках печатаются кандидаты для пересадки почек, их группы лейкоцитов и группы крови, а также другая информация, которая сохраняется в памяти счетно-вычислительного устройства. Каждый месяц счетно-вычислительное устройство делает фотоотпечаток, в котором все эти реципиенты распределены в таблицах согласно их группам лейкоцитов.

Эти фотоотпечатки отсылаются различным центрам, которые связаны с Евротрансплантом. Если один из таких центров имеет потенциального донора, то этот центр связывается по телефону с ближайшим, наиболее подходящим реципиентом. Врач, на попечении которого нахо-

дится донор, должен связаться с врачом, под наблюдением которого находится больной. Через картотеки Евротранспланта почки получили 67 больных; в среднем органы, требующиеся для пересадки, подходили в 2—5 раз лучше, чем без посредства Евротранспланта».

Конечно, почку, а тем более сердце для пересадки трудно найти. Но лоскут кожи, чтобы закрыть ожоговую поверхность, костный мозг для лечения лейкоза или лучевой болезни может дать практически каждый здоровый человек. Любой из нас может быть донором костного мозга точно так же, как донором крови. В этих случаях массовое типирование решающим образом определяет успех всего дела. В настоящее время многие страны начали типирование по антигенам совместимости больших контингентов людей. Недалеко время, когда в моем паспорте, помимо штампа о группах крови «B(III) Rh+», появится штамп «HL — A2, 5, 9, 12». Это действительно мои четыре антигена совместимости тканей. Мой костный мозг в любой момент может спасти от лучевой болезни человека с такими же, как у меня, характеристиками — «B(III)Rh+, HL — A2, 5, 9, 12». И мне, если понадобится донор, нетрудно будет найти подходящего через специальные картотеки или электронно-вычислительные машины.

Профессор Гуд из Слоун-Кэттеринг института в Нью-Йорке пользуется при лечении лучевой болезни пересадкой костного мозга картотекой из 20 тысяч протипированных доноров. Лечить лучевую болезнь ему нужно потому, что лейкоз — рак крови — удается ликвидировать только с помощью облучения больного рентгеновскими или гамма-лучами. Лейкоз исчезает, но развивается лучевая болезнь. Ее можно вылечить только с помощью пересадки совместимого костного мозга. Только совместимого! По всем известным антигенам!

— Ну хорошо, немного костного мозга каждый из нас в состоянии дать другому человеку. Поэтому, перебрав несколько тысяч доноров, можно найти совместимого. Иммунологические реакции не надо будет подавлять токсичными для всего организма лекарствами. А как быть при пересадке сердца?

— Пожалуй, для пересадки сердца совместимого донора не подберешь даже с помощью Евротранспланта. Сердце для пересадки можно взять только у человека,

который умирает в клинике, оборудованной самой современной аппаратурой. Умирает от черепно-мозговой травмы. Мозг уже мертв, а дыхание и биение сердца поддерживаются искусственно. И пересажено оно должно быть немедленно.

— Да, при таких условиях получить полностью совместимого донора — событие редкое, равно как угадать все шесть цифр в «Спортлото».

— Поэтому при пересадке сердца вся надежда на иммунодепрессию, а она еще далеко не совершенна.

— Так что же, пересадка сердца — сказка или реальность?

Было одно королевство, каких немало. Процветало это королевство, богатело и никого не боялось. Правил там король Церебрус, и не думал он ни о каких врагах и захватчиках, потому что он был счастливый король. Счастье свое он получил в наследство от отца, а тот — от своего отца. И точно никто не знал, когда оно появилось в их роду.

Счастье это жило в королевском дворце, звали его Лимфус. Лимфус был зачарованным джинном. Древние мудрые предки Церебруса создали этого джинна, наде-

лили его способностью порождать из своего тела несметные полчища преданных воинов — лимфоидов и поручили охранять королевство от иноземцев. Великую клят-

ву дал Лимфус своим создателям: ничьим просьбам не верить, ничьих приказов не слушать. Даже если сам король попросит не уничтожать каких-нибудь иноземцев, то и короля не слушать. Такое заклятье наложили на джинна и поселили его в королевстве, чем обеспечили беззаботную, спокойную жизнь стране на долгие годы.

Разослал молчаливый Лимфус своих воинов во все концы и углы королевства, а сам сидит во дворце, никому не мешает, никаких особых привилегий себе не требует, сам никому ничего не навязывает, но и ничьих приказов не выполняет. Его собственные заботы никого не обременяют.

Примчится верный лимфоид с Юга или Севера, доложит, что в каком-то месте бандиты границу перешли или с виду мирные иноземные жители в королевство забрались, встанет джинн. Выпьет волшебный напиток, которым во дворце самых знатных вельмож поят, народит сто тысяч вооруженных лимфоидов и пошлет их на чужестранцев. Всех разыщут верные стражи, даже если чужаки уже по городам разбежались и попрятались. Ни одного в живых не оставят. Церебрус и забот не знает о сохранении своего королевства от набегов внешних врагов, полчища которых живут по всей округе и рвутся в страну поживиться ее богатствами.

Хорошо устроено королевство Церебруса. В каждом городе свое ремесло. На другие дела его мастера не отвлекаются. Один город для всего королевства обувь делает, другой холсты ткет, третий одежду шьет. В центре королевства — главный город. Город Кор. Это он снабжает всю страну продовольствием. День и ночь работают мастера этого города и рассылают продукты во все остальные города. Останови работу в Коре, и погибнет все королевство. Но кто остановит ее? Вездесущие лимфоиды присматриваются к каждому живому существу — свой или чужеземец (если чужой — умри).

Долго ли, коротко ли наслаждалось жизнью королевство Церебруса, только случился в городе Коре пожар. И погибли все мастера. И никакой другой город не мог выполнить работу Кора.

Стало королевство гибнуть...

Тогда обратился Церебрус к своему брату Церебрусу-старшему, который правил своим столь же прекрасным королевством, и спросил:

— Слышал ли ты о стране, которая стояла на берегу

моря и в которой наводнение погубило все города и только главный уцелел, так как был хорошо защищен?

— Да, слышал.

— Я хочу взять этот город и перевезти вместе с мастерами на место моего Кора. Пусть они работают, спасут меня и сами останутся жить. Ведь без своего королевства они все равно погибнут.

— Не выйдет ничего, — ответил старший брат. — Лимфус погубит всех чужестранцев. У него приказ предков. А никто из мудрецов не расшифровал заклинания, которым был заколдован джинн. И никто не может приказать ему: вот этих чужаков бей, а этих не трогай, они нужны королевству. Он убивает всех. Его лимфоиды не трогают только своих.

— Я убью Лимфуса! — воскликнул Церебрус.

— И сразу же погибнешь, — сказал старший брат,— вспомни Церебруса-младшего. У него умер джинн, и полчища варваров из морей, лесов, степей по земле и воздуху вторглись в королевство и растоптали его за три дня.

— Тогда дай мне яда, которым можно отравить Лимфуса. Я буду подсыпать его в волшебный напиток, который он пьет перед тем, как родить лимфоидов. Он ослабнет и не сможет порождать так много войск. И может быть, я найду ту грань, когда лимфоидов еще будет хватать, чтобы защищать страну от варваров, но слишком мало для того, чтобы убить мастеров города, перенесенного в наше королевство из чужого.

— Попробуй, — сказал Церебрус-старший. — У тебя нет другого выхода. Но помни. Этот яд очень сильный. Даже испарения его опасны для всех мастеров и для тебя самого. Даже дыхание Лимфуса станет опасным. По всему королевству распространятся ядовитые испарения.

И взял Церебрус яд и стал подсыпать его по утрам и вечерам в чашу Лимфуса. Через три дня ослаб джинн, плохо слушал донесения лимфоидов и не порождал новых войск. Тогда перенес Церебрус город из погибшего королевства в свое. И ожили все другие города, ожило все королевство. Но полезли несметные полчища варваров и бандитов. Мастеров убивали, а города разрушали.

Испугался Церебрус, перестал давать яд Лимфусу. Очнулся джинн, породил тучу лимфоидов. Перебили они всех варваров, а заодно стали чинить расправу и над чужими мастерами в городе Коре. Залихорадила жизнь

в Коре, вышла из нормального ритма, вот-вот остановится. Что делать Церебрусу? Опять насыпал яд в чашу джинна. А уже и сам еле на ногах стоит.

Кончилась беззаботная жизнь королевства. Балансирует его судьба на острие ножа. Много яда насыплешь— засыпает Лимфус, оживает город Кор, но варвары из-за границы лезут. Мало яда дашь — нарождаются лимфоиды, губят варваров, но и мастеров города Кора не щадят. И нет уже веселья в королевстве. Все мастера, и градоначальники, и министры, и сам король отравлены ядовитыми испарениями, силы теряют.

Кликнул Церебрус клич по всем королевствам: «Кто тайну Лимфуса-джинна откроет, заклинание его расшифрует, кто научит его врагов бить, как прежде, а нужных чужеземных мастеров не трогать, тот получит все богатства и почести королевские и славу во веки веков».

Да найдется ли такой мудрец, не знаю. Или погибнет королевство Церебруса, не дождавшись разгадки тайны? И сколько еще таких королевств погибнет?

Вот и сказке конец.

А теперь подумайте. Разве человек с пересаженным сердцем не похож на королевство Церебруса? Чтобы сердце не отторгалось, врачи подавляют его иммунную систему (лимфоидную ткань) ядовитыми препаратами. Ядовитыми не только для лимфоидной ткани, но и для многих других. Подавляется иммунная защита не только против пересаженного сердца, но и против микробов — возбудителей заразных болезней. Передозируешь препарат — сердце будет чувствовать себя лучше, но больной в любую минуту может умереть от инфекции. Недодозируешь препарат — сердце отторгнуться может.

Вот почему пересадка сердца на сегодня — это опыты, которые под силу крупным клиникам, отчаянным хирургам и отчаянным пациентам. За каждый день, неделю, месяц жизни таких пациентов идет борьба. Каждый день они находятся под наблюдением врачей. В любую минуту готов арсенал лекарств и средств, поддерживающих их неустойчивое балансирование между жизнью и смертью.

Вот и скажите: пересадка сердца — сказка или реальность?

Это уже не сказка, это факт, повторенный многими хирургами. Но это еще и не реальность. Иммунологам надо еще много поработать, чтобы раскрыть тайну джин-

на Лимфуса, чтобы научить его различать не только «свое» и «чужое», но и среди чужих отличать друзей от врагов.

Первая в мире пересадка сердца была произведена кейптаунским хирургом Кристианом Барнардом 3 декабря 1967 года. Через три дня подобную операцию произвел американский хирург Адриан Кантровиц. Еще через 27 дней — 2 января 1968 года — Барнард пересаживает сердце второму пациенту, несмотря на то, что первый умер через 18 дней после операции вследствие иммунологического отторжения пересаженного органа.

Вот динамика ежемесячного количества пересадок сердца, проведенных в 1968 году после первой операции Барнарда: январь — февраль — 4; март — апрель — 1; май — июнь — 16; июль — август — 14; сентябрь — октябрь — 34; ноябрь — декабрь — 32.

Это рекорд — 66 операций за четыре месяца. Большего накала увлечения не было. Хирурги всего мира соперничали, кто больше пересадит сердец. На первое место быстро вышел хирург из Хьюстона Дентон Кули. Он пересадил в общей сложности 22 сердца. Первую операцию он сделал 3 мая 1968 года, последнюю — в апреле 1969 года. Все больные умерли: кто через несколько дней, кто через несколько месяцев. Кули превзошел Норман Шамуэй — один из самых крупных хирургов США, работающий в Стэнфордском университете. Он произвел 70 операций и делал их дольше, чем другие. По его данным, если больной пережил первые четыре месяца, то в половине случаев он имеет вероятность прожить год.

Малая результативность операции заставила хирургов отказаться от нее. Уже в 1969 году увлечение прошло. Вот динамика количества пересадок, проведенных во всем мире в 1969 году: январь — февраль — 14; март — апрель — 14; май — июнь — 5; июль — август — 3; сентябрь — октябрь — 4; ноябрь — декабрь — 2.

В 1972 году парламент Англии издал закон, запрещающий пересадки сердца человеку. По этому пути пошли и некоторые другие страны.

Увлечение явно прошло. Сенсационность кончилась. Первый штурм сменяется длительной осадой твердыни несовместимости. Как выразился Дентон Кули: «Я теперь оглядываюсь на трансплантацию сердца как на од-

ну из тех операций, которые мы попытались проводить и от которых пока отказались».

— Каковы перспективы пересадки различных органов в будущем?

— Это зависит от дальнейших успехов в преодолении иммунологической несовместимости тканей.

— А если предположить, что барьер несовместимости преодолен, отпадают ли все трудности и если остаются, то какие?

Поскольку большинство исследователей уверены, что в течение ближайших 10—15 лет способы преодоления несовместимости будут найдены, последующее описание может служить своеобразным прогнозом на будущее.

Почка. Фронт пересадки почки и в наши дни неудержимо ширится. Успехи во многом связаны с тем, что разработана великолепная машина — «искусственная почка». Больных можно «подключить» к этой машине, и они в течение нескольких дней, недель и даже месяцев могут жить при абсолютной остановке функции

своих собственных и пересаженных почек. За это время можно подготовиться к операции; вывести пересаженную почку из кризиса, если началось отторжение; вы-

вести больного из тяжелого состояния; пересадить ему вторую и даже третью почку.

В будущем эта операция станет для большинства хирургических клиник перспективным способом лечения ряда врожденных пороков этого органа, травм, опухолей и воспалительных заболеваний — нефритов, если, конечно, не будут найдены способы их терапевтического лечения. Трудности, которые необходимо будет преодолеть, связаны с двумя проблемами.

Первая — консервация почек и их длительное сохранение в банках органов. После ее решения отпадет одна из главных организационных трудностей наших дней, связанных с получением почки и необходимостью немедленной пересадки.

Вторая проблема — иннервация пересаженного органа. Мне могут возразить, что мировая практика показала большую автономию работы этого органа, несмотря на то, что во время операции перерезаются все нервы, идущие в почку. Тем не менее иннервация органа важна, а восстановление нервных волокон идет медленно и несовершенно. Поэтому проблема регенерации нервов одна из важнейших в трансплантологии не только применительно к почке. Почка все-таки может функционировать без иннервации, а многие органы, например глаз или рука, не в состоянии.

Сердце. При пересадке сердца проблема длительного сохранения органа имеет еще большее значение. В настоящее время пересаживают еще теплое сердце, изъятое из груди только что умершего человека. Это создает не только технические трудности, но и морально-этические. Что считать моментом смерти: остановку сердца или гибель мозговой ткани? Мы знаем, что останавливающееся сердце можно оживить. И если за время его бездействия мозг не погиб, то оживет весь организм. Но если мозг необратимо изменен, а сердце бьется, то человек с его интеллектом потерян. Но можно ли считать его трупом?

Я не намерен преувеличивать морально-этические трудности. Человечество решало и решает более сложные проблемы социальный морали. И эта задача найдет свое решение. Сейчас нужно думать не об этом, а о преодолении несовместимости и об искусстве консервировать жизнеспособное сердце на длительные сроки. Лишь после этого трансплантация сердца сможет стать более

или менее распространенным способом лечения безнадежно неизлечимых сердечных недугов, быстро прогрессирующей стенокардии, тяжелых инфарктов, травм и некоторых неизлечимых пороков. В отличие от почки в наши дни количество пересаживаемых сердец уменьшается. Первое увлечение прошло. В определенной мере это связано с отсутствием хороших аппаратов, заменяющих работу сердца. «Искусственная почка» может неделями заменять работу органа, если она ослабла или приостановилась. Аппараты искусственного кровообращения могут заменять сердце лишь на несколько часов, да и то при вскрытой грудной клетке. Поэтому врач фактически лишен возможности облегчить работу пересаженного сердца, а тем более заменить, если оно остановилось.

Любопытный расчет приведен в материалах специального совещания по пересадке сердца, которое происходило в Национальном институте сердца в США в 1969 году. Оценив количество потенциальных реципиентов, нуждающихся в пересадке сердца, иначе говоря, выяснив количество лиц, которых можно вылечить этим способом, группа специалистов пришла к важным выводам. В 1968 году сделано 100 операций по пересадке сердца, точнее 101. После преодоления главной причины неудач — несовместимости — эта цифра увеличится более чем в 100 раз. В клиниках мира будет производиться 10 тысяч трансплантаций ежегодно. Когда же будут созданы аппараты, содействующие кровообращению, эта цифра возрастет еще вдвое.

Печень. Проблема консервации и создания искусственного органа-заменителя здесь также стоит во весь рост. Печень — особенно большой и хрупкий орган. Разработка методов его замораживания или других способов консервации будет одной из труднейших задач. В клиниках Советского Союза выполнено несколько операций по временному подключению печени в кровообращение больного. Это не истинная трансплантация, а скорее использование живого донорского органа для временной замены функции пораженной печени. Истинные пересадки этого органа в будущем могут быть полезны при очень тяжелых заболеваниях печени, опухолях, при редких пороках, когда ребенок рождается с печенью, в которой нет желчных протоков.

Эндокринные железы Пересадка щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников, половых же-

лез, по-видимому, не представляет особых трудностей и при недостаточности этих важнейших регуляторов жизнедеятельности организма будет распространенной операцией.

Мозг. Проблема пересадки мозга особенно сложна, и я не могу выразить оптимизма. Над всеми сложностями довлеют в этом случае две. Первая — регенерация нервов.

Так уж устроила природа, что нервные клетки взрослого человека не способны к делению, а нервные волокна весьма ограниченно регенерируют. Если не найти путей преодоления этого препятствия, то пересаженный мозг окажется отключенным от всего тела. Информация не будет поступать ни туда, ни обратно.

Вторая сложность состоит в том, что при пересадке мозга фактически пересаживается личность, пересаживается человек в тело другого человека. А кто будет служить донором мозга? Это вообще нонсенс. Если с мозгом связана человеческая личность, то мозг не может быть донорским, ибо он определяет личность. Донорским может быть тело. Следовательно, проблемы пересадки мозга не существует. Она сразу же превращается в проблему пересадки всего тела одного человека к мозгу другого. Так, может быть, лучше говорить о пересадке тела к мозгу (или к голове)? А это уже выходит за рамки нашей книги, ибо она посвящена пересадке органов, барьеру несовместимости и связанным с ними проблемам и перспективам, а не пересадке личности из одного тела в другое. Это самостоятельная, захватывающе интересная психологическая проблема.

Таковы перспективы пересадки некоторых органов, если суметь представить себе идеальную ситуацию, будто несовместимости тканей не существует. Но она, увы, существует! Идеальных способов ее преодоления еще нет. Поэтому реальная ситуация на сегодняшний день более скромная.

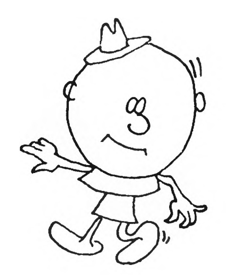
Широко используется в медицинской практике только пересадка почек. Трансплантация других органов в наши дни находится еще в стадии экспериментальной разработки и исключительно редких попыток использования в клинике. Эти попытки хирурги делают в самых крайних случаях. Существуют, например, такие яды, которые разрушают печень. Если печень не работает, смерть наступает через несколько часов. Что делать?

Врач принимает решение — попытаться спасти жизнь человека. Пересадить ему печень. Другого способа вылечить нет.

Подобные ситуации бывают при некоторых заболеваниях легких. Ничем спасти больного нельзя. Остается последний шанс — заменить легкие. Шанс очень небольшой. Известно, что трансплантат будет отторгнут. Но жизнь продлится. Может, на несколько недель, на несколько месяцев, а может, на несколько лет.

Подобных попыток в клиниках разных стран накопилось немало. По сводным данным Международного центра регистрации пересадок, на 1 января 1976 года во всем мире почки пересажены 23 919 раз, сердце — 296 раз, печень — 254 раза, легкие — 37 раз. Наибольшая зарегистрированная продолжительность жизни пациента с пересаженной почкой — 19 лет, с пересаженным сердцем — 7 лет 1 месяц, с печенью — 6 лет, с легкими — 10 месяцев.

ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ И СТАРОСТЬ



— Сложная эта машина —

— Да, не простая.

— Но ведь чем сложнее машина, тем более вероятна се поломка.

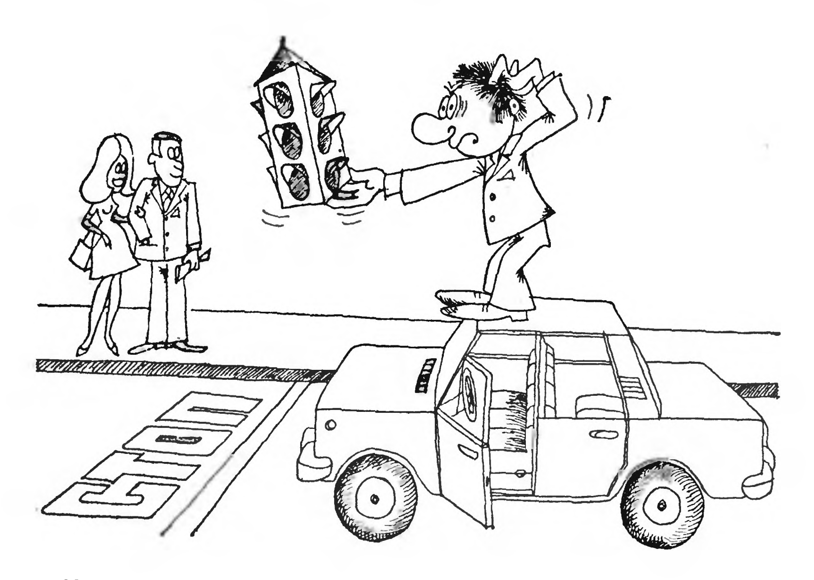
— Это положение спорно. Многие машины делаются сложными именно для того, чтобы предотвратить, подстраховать или даже ликвидировать возникающие поломки.

— Все равно. Иммунная система, наверное, может выходить из строя, может болеть.

— Конечно, может. Рассказ о ее болезнях следует начинать с врожденных, или, как их еще называют, первичных, дефектов иммунитета.

Родился ребенок. Абсолютно здоровый и совершенно нормальный. При самом тщательном медицинском обследовании никаких отклонений от нормы обнаружить не удается. Ребенок растет, хорошо развивается, поступает в школу, хорошо учится, болеет не чаще, чем другие дети, увлекается спортом. Все нормально. Он уже взрослый мальчик, его друзья «гоняют» на мотоциклах, и он хочет иметь мотоцикл.

Идет на медицинскую комиссию. Заключение хирурга: «здоров». Заключение терапевта: «здоров». Анализ



крови: «здоров». Рентгеновское обследование: «здоров». Последний кабинет — глазные болезни. Что проще? Он прекрасно видит. У него первый юношеский разряд по стрельбе из винтовки. И вдруг заключение окулиста: «К управлению транспортными средствами не пригоден».

Что такое? Почему? Ведь многие шоферы работают с плохим зрением. Они водят машины в очках Но этому мальчику очки не помогут. У него врожденный порок зрения, который выявился только теперь. Он не отличает красный цвет от зеленого. Этот порок называют дальтонизмом, потому что Джон Дальтон, известный английский физик, имел этот дефект и описал его с точностью ученого, занимающегося физикой света.

Второй пример. Врожденный порок сердца. Ребенок совершенно нормальный. Все у него хорошо. Он растет, улыбается, плачет, лепечет «да-да-да». И никто ничего не замечает. Но вот приходит пора ребенку ходить. Возникает первая в жизни физическая нагрузка. Нужна усиленная работа сердца. А сердце с дефектом. Ребенок быстро задыхается, ему не хватает воздуха, сердце не справляется с работой перекачивания крови, обогащаемой кислородом, от легких ко всем остальным частям тела. Кислородное голодание.

И чем старше становится ребенок, тем труднее сердцу. Он начинает отставать от своих сверстников во всем. Родители, конечно, обращаются к врачу. Врач ставит диагноз: «Врожденный порок сердца».

Третий пример — дефект иммунологический. Родившийся ребенок, как и первые два, ничем не отличается от нормальных новорожденных. И первые недели жизни, до тех пор пока в его крови циркулируют антитела, полученные в утробе матери и с первым материнским молоком, он может казаться здоровым. Но очень скоро скрытое неблагополучие проявляется. Начинаются бесконечные инфекции — воспаление легких, гнойники на коже, гайморит, отит, опять воспаление легких. И так все время.

Эти дети особенно сильно отстают в развитии. Они ослаблены, зачастую не могут ходить, неполноценны в интеллектуальном отношении. Ведь они все время болеют. Все время между жизнью и смертью. Раньше, когда еще не было антибиотиков, такие дети вообще довольно быстро умирали — в первый год жизни. Теперь инфекционные осложнения лечат, и в клиниках иммуноде-

фицитов (дефектов иммунной системы) можно встретить детей 10—15-летнего возраста.

Врожденные дефекты иммунитета делают организм беззащитным против микробов, даже против тех, которые у нормального человека постоянно присутствуют на коже, во рту, в кишечнике. Присутствуют, не вызывая заболевания. При врожденных пороках иммунной системы эти микробы становятся причиной постоянных инфекций, которые в конечном итоге приводят к смерти. Применение антибиотиков помогает организму, но не излечивает его. Лечить нужно иммунную систему. Так же как при врожденном пороке сердца покой или подушка с кислородом помогают больному, но не излечивают его. В одном случае необходимо исправить порок сердца, в другом — порок иммунитета. Первое делают хирурги, второе — иммунологи. Иногда сами, а зачастую совместно с хирургом.

Врожденные иммунодефициты правильнее называть первичными. Правильнее потому, что это слово подчеркивает иммунологическую первичность всех событий. Иначе говоря, болезнь, отставание в росте и развитии, смерть — все это следствия первичной причины: врожденной дефективности иммунитета.

Вторичными называют не врожденные, а приобретенные дефекты иммунной системы: например, после воздействия ионизирующей радиации, когда развивается лучевая болезнь. Иммунитет резко ослабевает, так как лимфоидная ткань — орган иммунитета — разрушается облучением. Вторичные дефекты развиваются при тяжелых голоданиях, при отравлениях цитотоксическими ядами. Такие яды лишают клетки способности к делению, к самовоспроизведению. А работа иммунной системы целиком зависит от способности лимфоидных клеток делиться.

Вот почему назначение многих противораковых препаратов, которые как раз и являются цитостатиками, опасно. Убивая раковые клетки, они нередко губят и клетки иммунной системы. Возникает вторичный иммунодефицит. Больного, которого лечат от рака, приходится все время оберегать или спасать от инфекционных осложнений.

Слово «первичный» подчеркивает еще одну сторону явления. Его генетическую природу, наследственный характер. Врожденные иммунодефициты относятся к на-

следственным заболеваниям, подобно гемофилии, некоторым видам глухоты или карликовости.

Гемофилию еще называют болезнью королей. Впервые в династических описаниях гемофилия зарегистрирована у сына знаменитой английской королевы Виктории. Так как короли и цари женились только на королевнах и царевнах, то эта наследственная болезнь распространилась среди царствующих фамилий Европы. Сын Николая Второго тоже страдал гемофилией.

Особы женского пола никогда не заболевали. Болели только мальчики. Главный симптом — несвертываемость крови. Из-за этого малейшая ранка могла привести к смертельному кровотечению. Некоторые виды иммунодефицитов совершенно подобны гемофилии по характеру наследования. В этих случаях также болеют только мальчики.

Женщина в одной из своих Х-хромосом несет «порочный» ген или группу генов, ответственных за дефицит. Но вторая Х-хромосома содержит гены-дублеры. Они обеспечивают нормальную функцию, находящуюся под их контролем.

Если у этой женщины рождается девочка, то она будет здорова. Какая бы из Х-хромосом, полноценная или порочная, ей ни досталась в наследство от матери. Это происходит потому, что вторая ее Х-хромосома придет от отца, который не имеет данного дефекта. (Имей он его, он не дожил бы до отцовского возраста.)

Когда у этой женщины рождается мальчик, у него 50 процентов шансов на то, чтобы получить порочную хромосому. А так как он мальчик, он имеет только одну Х-хромосому. Вторая хромосома этой пары у мужчин называется Y и не несет генов-дублеров. Вот почему порок, заложенный в Х-хромосоме, проявляется только у мальчиков, вернее, у половины всех рожденных такими женщинами сыновей.

Все девочки здоровы, половина мальчиков — больны. Половина из всех рожденных девочек несет в себе порочную Х-хромосому, о которой они не знают до тех пор, пока у них не родился сын с пороком иммунитета.

Не все иммунодефициты сцеплены с Х-хромосомой, или, как говорят, сцеплены с полом. Большинство наследуются по-другому. Но везде соблюдается одно правило: «порочные» гены носят рецессивный характер, то есть не проявляются, если ген-дублер в порядке. Читатель по-

мнит, конечно, что все гены, заложенные в той или иной хромосоме, носительнице генов, имеют дублеров, которые есть во второй, парной хромосоме.

У человека 23 пары хромосом. Двадцать две пары называются аутосомными, двадцать третья пара (XY) — половыми хромосомами. Не продублированы только гены X-хромосомы у мужчин, так как парная к ней Y-хромосома гораздо короче, чем X. Рецессивный характер наследования выражается в том, что дефект проявляется, только когда оба гена «порочны». Дублера фактически нет. Получается так, что отец здоров и мать здорова, хотя в какой-то паре хромосом (скажем, в девятой) у каждого из них имеется «порочный» ген.

Давайте обозначим нормальный ген, заведующий определенным звеном иммунной системы, большой буквой И, а «порочный» ген маленькой буквой и, отцовские хромосомы обозначим римскими цифрами, а материнские — арабскими. Тогда генетическую формулу по девятой хромосоме у отца можно изобразить IXИ-IXи. То же самое у матери 9И-9и. Оба несут рецессивные гены, но оба здоровы благодаря дублерам И.

Рождающиеся у них дети получают в наследство половину хромосом от матери, половину хромосом от отца. По девятой хромосоме они могут быть IXИ-9И, IXИ-9и, IXи-9И, IXи-9и. Дети, получившие в наследство один из трех первых вариантов, будут здоровы. Унаследовавшие четвертый вариант (IXи-9и) получают пару «порочных» генов. Дублера нет. Проявляется врожденный дефицит.

У которого из новорожденных он проявляется, неизвестно. Тут воля случая. Но при достаточной статистике, как всегда в генетике, царствуют точные цифры: 25 процентов детей, рожденных родителями, несущими рецессивный ген, проявляют действие этого гена. Работает закон Менделя: частота проявления рецессивного гена во втором поколении соответствует отношению 1 : 3.

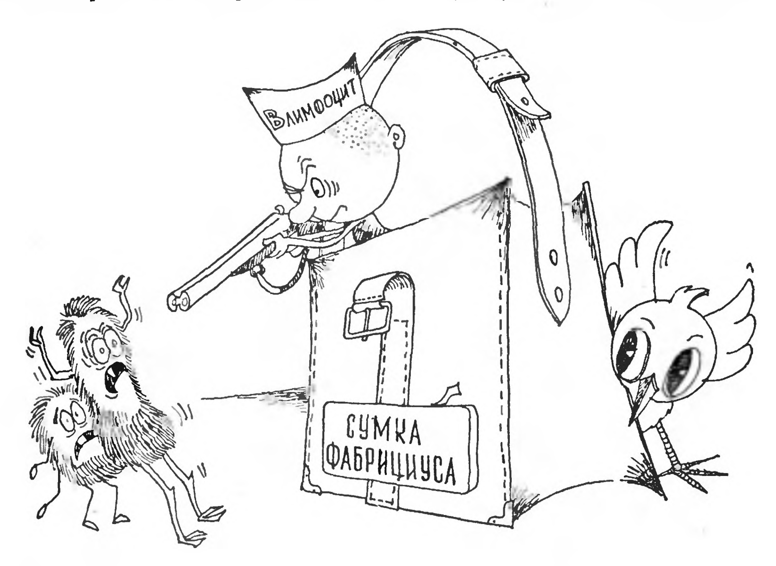
— Какие же формы иммунодефицитов известны науке?

— Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо вспомнить устройство и работу иммунной системы.

Иммунный ответ организма на любое чужеродное вторжение складывается из двух форм реагирования. Их обозначают как клеточный иммунный ответ и гумо-

ральный иммунный ответ. Действующим фактором первой формы, ее эффектором является сенсибилизированный Т-лимфоцит. Действующими факторами гуморального ответа — антитела, то есть белки, относящиеся к классу иммуноглобулинов. Вырабатываются антитела плазматическими клетками, которые возникают из В-лимфоцитов.

Вся иммунная армия организма, обеспечивающая специфические реакции на чужеродные антигены,



состоит из двух систем лимфоидных клеток Т и В. Тимус и бурса Фабрициуса — это два центральных органа иммунитета.

Тимус, или вилочковая железа, располагается у млекопитающих за грудиной и характеризуется большой величиной у новорожденных и очень малой у взрослых организмов. Фактически в течение всей жизни размер и вес тимуса уменьшаются. На этом основании раньше считали, что тимус функционирует только в первые месяцы или годы жизни, а потом происходит атрофия.

Оказалось, что это не так.

Тимус всю жизнь функционирует, всю жизнь обучает лимфоциты иммунологической грамоте, или, как пишут в научных статьях, иммунной компетентности. Из него выходят иммунокомпетентные лимфоциты, которые и

называются Т-лимфоцитами, что значит тимус — зависимые.

Без тимуса эти клетки не возникают, организм не может в ответ на чужеродные антигены создавать сенсибилизированные лимфоциты.

Иммунитет против многих вирусов не возникает, пересаженные ткани и органы не отторгаются, чужеродные клетки, в том числе и раковые, не разрушаются. Если удалить тимус, животное становится неполноценным в иммунологическом отношении, заболевает и гибнет, хотя выработка многих антител у него не страдает. Это объясняется тем, что главную роль в выработке антител играют В-лимфоциты.

Бурса Фабрициуса (сумка Фабрициуса) — особый орган. Его нет у млекопитающих, но он есть у птиц. Располагается это скопление лимфоидной ткани около толстой кишки. Если у цыплят удалить сумку Фабрициуса хирургическим способом, то развивается иммунодефицит, отличающийся от того, который типичен для животных без тимуса. У таких цыплят страдает только образование антител. Они не вырабатываются, сколько бы раз ни проводилась иммунизация.

А вот клеточные формы иммунного ответа развиваются. Иммунитет против вирусов возникает, чужеродные ткани отторгаются. Бурса Фабрициуса заведует только теми лимфоцитами, из которых возникают плазматические клетки, вырабатывающие антитела. Эти лимфоциты в отличие от Т-лимфоцитов и были названы В-лимфоцитами (от слова Bursa), то есть зависимые от бурсы.

Правда, у млекопитающих и у человека до сих пор не найден этот орган или хотя бы его аналог. Предполагают, что функцию создания В-лимфоцитов выполняют пейровые бляшки — небольшие скопления лимфоидной ткани, разбросанные вдоль всего кишечника. Однако прямых доказательств пока нет. Название же В-система иммунитета и В-лимфоциты прижилось и распространяется не только на птиц, но и на всех других животных и на человека.

В крови у людей циркулирует 30—40 миллиардов лимфоцитов. Из них 50—60 процентов являются Т-клетками, 20—30 процентов — В-клетками, а 10—20 процентов лимфоцитов не относятся ни к Т, ни к В, их назвали нулевыми клетками. Какова их миссия, пока неиз-

вестно. Пропорция Т- и В-лимфоцитов в селезенке примерно такая же, как и в крови. А вот в лимфатических узлах Т-клеток больше — до 80 процентов.

Конечно, Т-клетки в тимусе и В-клетки в сумке Фабрициуса птиц или ее аналоге у млекопитающих возникают не из ничего. У них есть свой предшественник, общий для всех клеток крови. Он называется кроветворной стволовой клеткой. От слова «ствол» по аналогии со стволом дерева, от которого происходят все ветки. Стволовые клетки генерируются в костном мозге и через кровоток приходят в указанные выше центральные лимфоидные органы, где и дают начало Т- и В-лимфоцитам.

Общая схема становления Т- и В-систем, реализующих соответственно клеточный и гуморальный иммунитет, выглядит следующим образом. Ежедневно, ежечасно, ежеминутно костный мозг вырабатывает и выбрасывает в кровь стволовые клетки. Часть этих клеток кровоток заносит в тимус. Там они начинают размножаться, превращаясь при этом в Т-лимфоциты. Другую часть стволовых клеток кровь приносит в сумку Фабрициуса или в ее еще не открытый аналог. Там из них возникает рой В-лимфоцитов.

Из этих двух центральных органов Т- и В-лимфоциты выплывают в кровь, поселяются в селезенке, в лимфатических узлах, проникают во все щели организма. Вездесущие, они ощупывают каждый уголок нашего тела и готовы в любой момент заняться уничтожением чужеродных пришельцев.

Такова схема. Остается только отметить на ней те места, те этапы, которые могут быть дефектны по генетическим причинам. Выявляются основные формы первичных иммунодефицитов, врожденных уродств иммунной системы. Их четыре: генетический блок развития стволовых клеток, блок развития Т-клеток, блок развития В-клеток и сочетанные дефекты.

Примером заболевания с изолированным дефектом В-системы служит разобранный выше, которым болеют только мальчики. Он называется инфантильной сцепленной с полом агаммаглобулинемией. Агаммаглобулинемия в переводе с латыни означает «полное отсутствие гаммаглобулинов», то есть антител, в крови.

Пример чистого Т-дефицита — гипоплазия (недоразвитие) тимуса или синдром Ди Джоржи. Комбинированный дефект, когда страдают Т- и В-системы, характерен

для заболевания, именуемого атаксией — телеангиэктазией или синдромом Луи Бар. Смешанные дефициты особенно тяжелы и особенно трудно поддаются лечению.

— Как же лечить иммунодефициты?

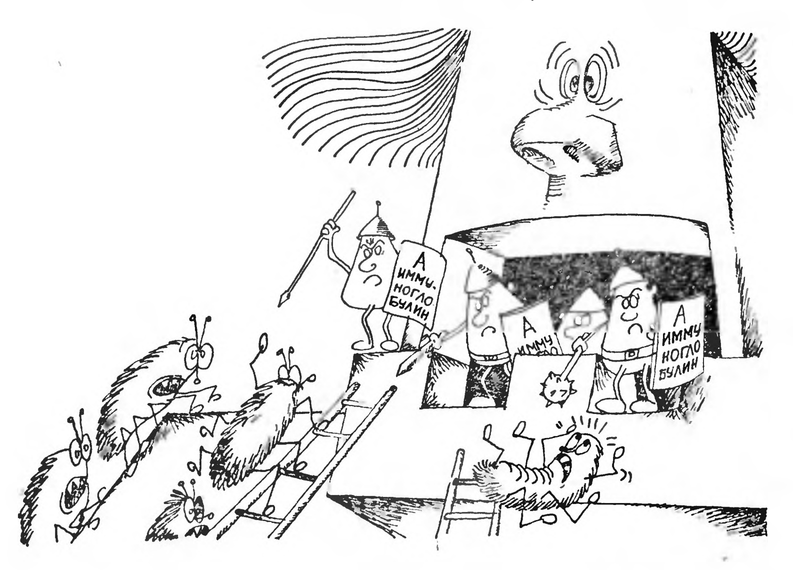
— Для этого сначала необходимо точно выяснить, какое звено иммунной машины дефектно.

— А как это узнать?

— Для постановки точного диагноза разработаны специальные методы оценки иммунитета, изолированно по Т- и В-системам.

Главная цель науки — практика. Иммунология, как и другие отрасли медицинской биологии, изучает врожденные уродства, не только чтобы понять работу иммунной системы и генетический контроль этой работы, но и чтобы лечить. Лечить иммунодефициты не только первичные, но и те, которые могут возникнуть во взрослом состоянии вследствие болезни или каких-либо иных причин.

Но как лечить и что? По-видимому, в каждом конк-



ретном случае лечение должно быть разное. Если поражена Т-система — одно, В-система — другое, стволовые клетки — третье. Следовательно, каждый раз, прежде чем лечить, необходимо дифференцированно оценить

иммунологическую реактивность: есть ли и как работают Т-клетки, есть ли и как работают В-клетки. Для этого пришлось разработать и внедрить в клиническую практику диагностические пробы на Т- и В-клетки.

Для оценки функциональной активности В-системы необходимо оценить минимум три параметра. Во-первых, подсчитать количество циркулирующих в крови В-лимфоцитов. Второе — необходимо определить наличие иммуноглобулинов в крови, ибо антитела — это иммуноглобулины. Третье — это прямое определение антител против ряда антигенов после специально проводимой иммунизации или против постоянно попадающих в организм за счет нормальной микрофлоры.

Если в крови совсем нет иммуноглобулинов, значит, организм не может их синтезировать и, следовательно, не может вырабатывать никаких антител. Если же уровень иммуноглобулинов в крови снижен, тогда необходимо определить, за счет какого класса этих белков произошло снижение. Все иммуноглобулины крови, то есть все циркулирующие антитела, делятся на пять классов: иммуноглобулины M(IgM), иммуноглобулины G(IgG), иммуноглобулины A(IgA), иммуноглобулины E(IgE), иммуноглобулины D(IgD). Основную массу и наибольшее значение в защите от инфекций имеют первые три класса иммуноглобулинов. Их нормальное количество в крови взрослого человека колеблется для IgM между 500 и 600 миллиграмм-процентами; для IgG — между 1000 и 2000; для IgA — между 100 и 200. Для 5—10-летнего ребенка эти цифры меньше и составляют соответственно 200—300, 500—1000, 50—100 миллиграмм-процентов. Определение концентрации этих трех иммуноглобулинов в крови больных совершенно необходимо для оценки функциональной активности В-системы иммунного ответа.

Среди известных первичных иммунодефицитов есть такие, когда поражен синтез только одного класса антител, а именно IgA. Иммуноглобулины этого класса особенно важны, потому что они обладают одной замечательной особенностью. Они устойчивы к переваривающему действию многих ферментов, могут выходить из кровяного русла, проникать в слюну, в полость рта, в просвет бронхов и кишечника для встречи соответствующих микробов, которые еще только собираются проникнуть во внутреннюю среду организма, в его кровь, в его тка-

ни. Таким образом, антитела, относящиеся к классу A иммуноглобулинов, являются передовым рубежом при встрече агрессоров. Если их нет, нет передовой линии фронта. Инфекционные осложнения слизистой рта, носа, бронхов, воспаления кишечника особенно часты и тяжелы.

При других формах иммунодефицитов отсутствуют не только глобулины класса A, но и антитела, относящиеся к классу G. Это основная масса антител, особенно активных.

После всякой искусственной иммунизации или после естественного заражения организм начинает выработку антител. Вначале вырабатываются антитела класса M. Это антитела первичного ответа, то есть самые первые, еще «громоздкие» и часто «неумелые». Только через несколько дней синтез антител переключается на выработку иммуноглобулинов класса G. Это уже антитела вторичного ответа. Их молекулярный вес не 900 тысяч, как у IgM, а всего лишь 160 тысяч, их много, и они высокоактивные.

Но если дефект иммунной системы таков, что синтез IgG заблокирован, то на вооружении больного организма остаются только антитела первичного типа, относящиеся к классу M. Его устойчивость ко многим бактериям очень несовершенна.

Наконец, при полной агаммаглобулинемии не вырабатываются никакие антитела.

Читатель понимает, конечно, что поломка в организме далеко не всегда решается альтернативно: есть — нет. Возможны разные степени выраженности дефекта, разные по количественным показателям гипогаммаглобулинемии. Именно поэтому, помимо определения иммуноглобулинов разных классов, необходимо прямо узнавать способность вырабатывать не иммуноглобулины вообще, а конкретные антитела.

Для этого пользуются определением в крови титров антител против широко распространенных микробов, например кишечной палочки и стафилококков, или специально иммунизируют больного. Однако живые вакцины нельзя использовать, так как в иммунологически дефектном организме они могут вызвать инфекционный процесс. Эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют пользоваться коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (КДС), убитой противополиомиелитной вакциной и некоторыми другими.

Для оценки функциональной активности Т-системы иммунитета применяются другие методы. Но опять все начинается с подсчета циркулирующих в крови Т-лимфоцитов.

Выше говорилось, что Т-лимфоциты после антигенной стимуляции размножаются и превращаются в сенсибилизированные лимфоциты, которые устремляются к месту расположения антигена. Обе эти способности можно увидеть и измерить.

Первый процесс называется бласттрансформацией Т-лимфоцитов. Она воспроизводится в пробирке под влиянием особого стимулятора — фитогемагглютинина (ФГА). Этот препарат полисахаридной природы выделяют из фасоли.

У больного из вены берут кровь, отделяют лимфоциты, помещают их во флакон с питательным раствором и фитогемагглютинином, культивируют трое суток, собирают клетки и учитывают трансформацию лимфоцитов в бластные, то есть молодые размножающиеся клетки.

Учет этот может быть осуществлен двояко. В первом варианте из клеточной суспензии готовят мазки, окрашивают и под микроскопом подсчитывают процент трансформированных лимфоцитов. Величины в 60—80 процентов считаются нормальными. Во втором, более объективном варианте на радиометрическом счетчике определяют интенсивность включения в клетки меченного радиоактивным элементом тимидина, который предварительно добавляют в культуру лимфоцитов. Чем выше уровень бласттрансформации, тем интенсивнее включение, тем, следовательно, активнее Т-система клеток.

Оценка способности сенсибилизированных лимфоцитов приходить к месту расположения антигена, вызывая там специфическую иммунную реакцию, так называемую реакцию гиперчувствительности замедленного типа, производится различными кожными пробами. Для этого пользуются общеизвестным туберкулином. Тем самым, который наносят детям на предплечье, чтобы определить, не болен ли ребенок туберкулезом. Помните, наверное, школьные годы, когда всем ставили туберкулиновые пробы. Однако наиболее информативной считается кожная проба с редким химическим агентом динитрохлорбензолом. Исследуемому на кожу наносят это вещество, а через 14—21 день делают это повторно. Если

кожные реакции не развиваются, значит, функция тимуса, Т-лимфоцитов и всей Т-системы иммунного ответа дефектна.

— Принцип ясен: если дефектны гены, обеспечивающие развитие Т-лимфоцитов, необходимо восстанавливать работу тимуса; если дефект затрагивает В-систему, следует восстанавливать работу костного мозга. Но как это сделать? Ведь наука еще не умеет «чинить» дефектные гены.

— Да, генная инженерия еще не настолько продвинулась вперед, чтобы реализовать такую возможность на практике. Но существует иммунная инженерия.

— Иммунная инженерия?

В мае 1975 года в одном из выпусков «Недели» было рассказано о том, что в известном всему миру американском космическом центре, в городе Хьюстоне живет неизвестный миру космонавт. Ему всего четыре года от роду. Из этих четырех лет он только пять секунд дышал воздухом, которым дышат все жители Земли. Газета писала, что этот мальчик по имени Давид не знает, как пахнут цветы, что такое поцелуй матери или объятие отца. Он никогда не гулял, взявшись за руки, с другими детьми. Он вообще никогда не касался кожи другого человека.

Он живет в герметической пластиковой камере. Ни один микроб не должен проникнуть в камеру. Если ее целостность нарушить, микробы проникнут, он умрет. В камеру подается стерильный воздух, стерильная вода, стерильная пища, стерильные игрушки, носовые платки, одежда и т. д. Все это называется «содержание в безмикробных условиях». У Давида тяжелый комбинированный иммунодефицит. Он беззащитен перед микробами. Он живет в этом колпаке, а врачи ждут, не заработает ли его иммунная система. Может быть, она отстала в развитии и вот-вот догонит. А если нет, придется прибегнуть к иммунной инженерии.

Конечно, можно поддерживать жизнь родившегося с иммунодефицитом ребенка с помощью антибиотиков, чтобы предотвратить инфекционные осложнения. До эры антибиотиков иммунодефицитных детей просто не могли наблюдать. Они погибали в самом раннем возрасте. Следовательно, антибиотикотерапия и другие способы лечения инфекций есть метод лечения таких больных. Но практически это труднодостижимо.

Профилактика инфекционных осложнений возможна и путем активной иммунизации больных против наиболее частых инфекций. Она хоть и не столь эффективна, как у нормальных организмов, но все-таки создает в ряде случаев некоторую степень невосприимчивости. Но все эти приемы лишь продляют жизнь ребенка. Они не являются истинно лечебными мероприятиями, так как не излечивают основной дефект, не устраняют первопричину, скажем, поражение В-системы или Т-системы иммунитета.

При дефиците В-системы, выражающемся в снижении или отсутствии способности синтезировать иммуноглобулины, истинно лечебные мероприятия складываются из замещения недостающих иммуноглобулинов или замещения нехватки В-клеток. Первый путь связан с постоянным введением больным иммуноглобулинов (гамма-глобулинов), выделенных из крови здоровых людей. Эффективная доза составляет 25—50 миллиграммов чистых иммуноглобулинов на килограмм веса больного в неделю.

Такая терапия весьма эффективна при неполном дефекте В-системы, когда выработка иммуноглобулинов снижена, но не блокирована совсем. Постоянное введение гамма-глобулинов обеспечивает жизнь и работоспо-

собность больных, которые благодаря этому лечению доживают до зрелого возраста.

Восстановление недостающих в организме В-клеток возможно только путем их трансплантации от совместимых в тканевом отношении доноров. Поскольку основным источником и вместилищем В-клеток в человеческом организме является костный мозг, пересадка костного мозга означает пересадку В-клеток. Замещение недостающих иммуноглобулинов или В-клеток новыми — это уже иммунная инженерия.

Понятие «иммунная инженерия» ввел в обиход академик Юрий Михайлович Лопухин, чтобы подчеркнуть: лечение дефектов иммунной системы — это не просто введение иммуноглобулинов или костного мозга или пересадка тимуса. При каждом иммунодефиците, в каждом конкретном случае требуется особое — инженерное — решение.

Иммунная инженерия на сегодняшний день — единственный способ истинного устранения причины иммунодефицитов, так как ее целью является замена дефектных частей иммунной системы нормальными Это не значит, конечно, что проблема иммунодефицитов уже полностью решена благодаря внедрению в практику трансплантации клеток костного мозга, лимфатических узлов, селезенки или тимуса.

Это было бы решением проблемы, если бы сама пересадка клеток и тканей не таила в себе еще не решенных проблем несовместимости тканей. Однако для уменьшения явлений несовместимости есть эффективные приемы. Во-первых, тщательный подбор донора и реципиента по антигенам тканевой совместимости — типирование доноров и реципиентов. Во-вторых, применение иммунодепрессивных препаратов, уменьшающих реакции отторжения пересаженных органов, тканей или клеток. При лечении иммунодефицитов методами трансплантации также необходимо типирование, а в ряде случаев и применение иммунодепрессантов.

Компенсация дефектной Т-системы иммунитета возможна только путем пересадки Т-лимфоцитов или тимуса. Гуморальные факторы, обеспечивающие трансформацию кроветворных стволовых клеток в Т-клетки, еще не выделены, поэтому компенсация дефектной Т-системы сложнее, чем компенсация работы В-клеток. Выше говорилось, что последнее достижимо путем систематическо-

го введения иммуноглобулинов. При Т-дефектах годится только трансплантация. Этот путь наиболее перспективен, так как с его помощью можно восстановить и В-систему.

Всего применяется восемь типов пересадок, различных при разных дефектах иммунитета. Семью способами пользовались в различных клиниках мира. Восьмой способ разработан Юрием Ивановичем Морозовым и Юрием Михайловичем Лопухиным во Втором московском медицинском институте. Ниже дается краткая характеристика указанных типов пересадок.

1. Пересадка клеток костного мозга, селезенки, лимфатических узлов или лимфоцитов крови от взрослых доноров.

2. Пересадка тимуса от несовместимого эмбриона или взрослого донора.

3. Комбинированная пересадка печени и тимуса от одного и того же несовместимого донора-эмбриона. (Печень эмбриона — кроветворный орган, поставщик кроветворных стволовых клеток.)

4. Пересадка цельного костного мозга от донора, совместимого с реципиентом по антигенам тканевой совместимости.

5. Пересадка стволовых клеток, выделенных из костного мозга иммунологически зрелого (взрослого) совместимого донора. Такая пересадка может сочетаться с трансплантацией тимуса.

6. Пересадка изолированных стволовых клеток или цельного костного мозга от родителей с предварительным введением антител против антигенов тканевой совместимости больного. Последнее делают, чтобы уменьшить явление несовместимости.

7. Пересадка фракции стволовых клеток, выделенных из костного мозга родителя, в сочетании с иммунодепрессивной терапией.

8. Восьмой способ состоит в том, что пересаживаются одновременно два органа в едином блоке — тимус и грудина, взятые от новорожденного (мертворожденного) донора.

Принципиальный смысл такой пересадки заключен не только в анатомическом удобстве операции, хотя это тоже немаловажный момент. Действительно, тимус расположен непосредственно за грудиной, которая является одним из главных вместилищ костного мозга. Их крово-

снабжение тесно связано. Поэтому при соединении артериального и венозного русла такого единого блока с какими-либо артерией и веной реципиента устанавливается отличное кровообращение обоих органов.

Главный «иммунологический смысл» пересадки такого блока состоит в том, что пересаживаются целиком все компоненты Т-системы иммунитета. Нормальный костный мозг — поставщик нормальных стволовых клеток, которые через кровоток придут в свой собственный полноценный (донорский) тимус и превратятся в Т-лимфоциты. Кроме того, костный мозг является у человека резервуаром В-клеток. Иначе говоря, такая пересадка нормализует и В-систему иммунитета. Вот почему трансплантация блока тимус — грудина — один из самых эффективных способов лечения комбинированных иммунодефицитов, когда неполноценны и Т- и В-системы клеток. Самый эффективный способ иммунной инженерии.

Здесь рассказано о врожденных дефектах. Но ведь дефект в работе того или иного органа, той или иной системы может возникнуть и по другой причине, например в старости.

— Действительно, что происходит на старости лет? Все системы изнашиваются, сердце начинает плохо работать, слабеют мышцы, зрение, память. А как иммунная система? Как этот страж, это «недреманное око», следящее за тем, чтобы не пробрался в организм чужак или не завелся генетический изменник?

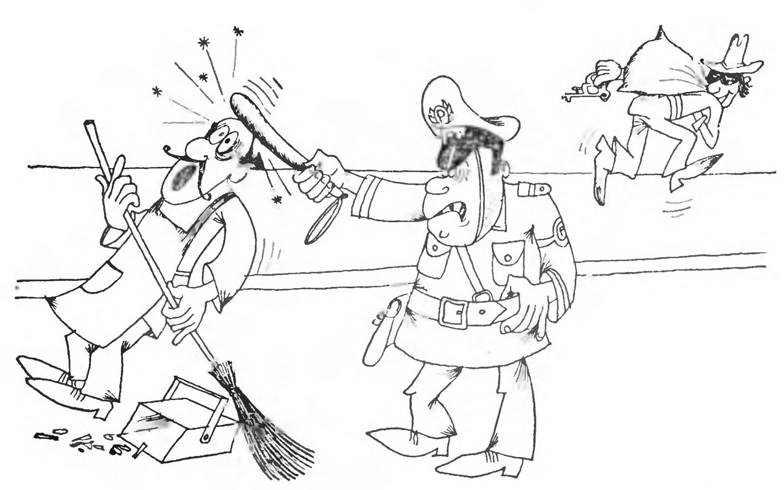
— Иммунная система тоже ослабевает. Особенно тимусзависимая часть ее, которая как раз и осуществляет «полицейскую функцию», функцию надзора за лояльностью граждан.

— Не потому ли возникает рак в пожилом возрасте?

Двадцатого августа 1971 года в Вашингтоне открылся Первый международный конгресс иммунологов. Этот день стал, таким образом, днем провозглашения независимости иммунологии. Иммунология не только по существу, но и формально приобрела самостоятельность. До этого дня она бывала представлена лишь в виде отдельных заседаний или секций на микробиологических, физиологических или генетических конгрессах. Теперь возникло самостоятельное международное общество, объединяющее иммунологов всего мира, собрался пер-

вый иммунологический конгресс, на который съехалось около трех тысяч исследователей из всех стран.

Работа конгресса проходила в одном из самых больших отелей на окраине Вашингтона — в Шератон Парк отеле. Здесь делегаты жили, в его просторных залах проходили все заседания. Организованы они были таким образом, что делегаты могли послушать и самые современные доклады из уст самых известных ученых, и поспорить в непринужденной обстановке.



Послушать крупнейших иммунологов можно было ежедневно в первую половину дня, когда проходили пленарные сессии. Поспорить тоже ежедневно, но во вторую половину дня на так называемых уоркшопах, то есть рабочих совещаниях. Сейчас сочетание сессий и уоркшопов стало самой популярной формой проведения научных конгрессов.

Все доклады на сессиях заказываются оргкомитетом заранее самым продуктивно работающим ученым. На сессиях не принято задавать вопросы, спорить и вообще выступать в прениях. Там только слушают умных людей. На уоркшопах все наоборот: нет никаких докладов, только задают вопросы, выступают в прениях и спорят. Не по докладу, произнесенному на сессии, а по той или иной проблеме вообще.

Ну конечно, на каждом уоркшопе есть его организатор, его дизайнер, назначенный оргкомитетом из числа

наиболее разбирающихся в данной области людей. Например, организатором уоркшопа по врожденным дефектам иммунитета стал Роберт Гуд, которому уже были посвящены страницы этой книги. Организатором уоркшопа по иммунологии старения, его председателем был профессор Рой Валфорд.

Собрались заинтересованные люди. Председатель подошел к доске и написал на ней два вопроса:

1. Что происходит с иммунной системой при старении организма?

2. Не является ли старение следствием нарушения работы иммунной системы?

После этого он сел за председательский стол и предложил желающим высказываться.

По первому вопросу участники уоркшопа оказались более или менее единодушны. Иммунная система, как и все другие системы организма, в юности набирает силу, от 16 до 30—40 лет работает на своем максимуме, а потом с каждым десятилетием жизни начинает функционировать хуже и хуже.

Таяши Мэйкинодан из Оук-Риджа предложил очень удобный критерий, который все тут же приняли на вооружение. Критерий этот он назвал относительным иммунологическим потенциалом (ОИП). Под ОИП он предложил понимать ту иммунологическую работу, которую может выполнить один миллион лимфоидных клеток, взятых от организмов разного возраста. Так вот, если выработку антител, на которую способен один миллион селезеночных клеток организма самого цветущего юношеского возраста, принять за 100 процентов, то ОИП новорожденного будет равен всего 8, а у старика 20—30. Правда, у новорожденного такой низкий ОИП через несколько недель возрастает до высоких цифр, у старика не нормализуется никогда. Он только падает.

Второй написанный на доске вопрос был вопрос о причинах и следствиях. Иммунитет слабеет потому, что наступает старость, или старость наступает от того, что слабеет защита от внешних и внутренних врагов. Явных победителей не оказалось, хотя спорили долго. Аргументы были слишком замысловатые.

Сам Валфорд выдвинул такую гипотезу.

Среди клеток иммунной системы, среди лимфоцитов, за долгие годы жизни накапливаются ненормальные варианты. То ли что-то вредное подействовало раз, и дру-

гой, и третий... То ли при клеточном размножении неправильно разделился ядерный материал и уродился неудачный лимфоцит... То ли накопились мутации — изменения генов лимфоидных клеток... Кто знает? Важно, что появились ненормальные лимфоциты, осуществляющие функцию надзора. Что-то вроде ненормальных полицейских.

И вот вместо того, чтобы исправно нести свою службу, вылавливать врагов общества или изменников (ненормальные клетки тела), эти «сумасшедшие полицейские» набрасываются на «лояльных граждан» — тружеников тела, уничтожают их, мешают им выполнять свои функции, вырабатывают против них антитела и т. д. В результате к старости начинает плохо работать система кроветворения, сердечная мышца повреждается, кожа дряхлеет и т. д. Выражаясь медицинским языком, развиваются аутоиммунные реакции, агрессия ненормальной иммунной системы против нормальных клеток тела.

Аутоиммунные болезни действительно существуют. К ним относятся ревматизм, волчанка, некоторые формы малокровия. Но об этом впереди.

Идея Валфорда не является общепризнанной, но имеет немало сторонников. На конгрессе 1971 года к общему мнению не пришли. Может быть, не придут к нему и в 1981 году. Но на иммунологическом конгрессе еще не было многих фактических данных о работе иммунитета в старости. Уже знали о существовании Т- и В-систем иммунитета. Уже знали, что именно Т-лимфоциты осуществляют «полицейские функции» надзора. Но как они изменяются в старости и сколько их циркулирует в крови стариков, еще не знали.

Эти сведения появились через год и обсуждались на другом международном конгрессе в Киеве. В июле 1972 года здесь собрался девятый Всемирный конгресс геронтологов — специалистов, изучающих науку о старении — геронтологию. Специальный симпозиум был посвящен иммунологии старения. Интересные доклады сделали Владимир Козлов из Новосибирска, Рахим Хаитов из Самарканда, Виктор Манько из Москвы. Приехал и наш знакомый Таяши Мэйкинодан. Только теперь он приехал не из Оук-Риджа, а из Балтиморы. Там, неподалеку от Вашингтона, он возглавил вновь созданный Геронтологический центр США. Но иммунолог остался

иммунологом. Главная научная проблема центра сформулирована как иммунология старения.

На этом конгрессе данные о разных клеточных системах иммунитета разложились по полочкам: о стволовых клетках, из которых возникают Т- и В-лимфоциты, о самих Т- и В-лимфоцитах, об их взаимодействии, активности и так далее.

Козлов показал, что количество кроветворных стволовых клеток в стареющем организме неуклонно уменьшается. А ведь именно эти клетки выплывают из костного мозга и, приплывая в тимус, служат «посевным материалом», из которого вырастает армия Т-лимфоцитов.

Хаитов доказал, что с каждым годом жизни действительно меньше стволовых клеток выплывает и меньше приплывает. Абсолютное число Т-лимфоцитов с годами уменьшается в несколько раз. Именно Т-лимфоцитов! Клеток, которые осуществляют иммунологический надзор. Это впоследствии было показано и на мышах и на людях.

Константин Лебедев, например, просчитал кровь 400 человек самых разных возрастов — новорожденных, 5-летних, 16-летних, 40-летних, 70- и 80-летних. Абсолютное число Т-лимфоцитов в единице объема крови в течение всей жизни только уменьшается. Количество В-лимфоцитов примерно одно и то же, а Т — уменьшается и уменьшается.

Виктор Манько совместно с Лией Сеславиной продемонстрировал снижение работоспособности Т-лимфоцитов в старости. Они уже не столь активны в совместной работе с В-лимфоцитами. Их не хватает, чтобы с той же силой убивать генетически чужеродные клетки.

Таяши Мэйкинодан сформулировал главную беду иммунной системы в стареющем организме. В своем докладе, не в популярной лекции, а в сугубо научном докладе он так и сказал: «...с годами в организме страдает полицейская функция иммунной системы». Т-лимфоциты плохо несут службу, они становятся близорукими. Явных поджигателей, чужестранцев, разговаривающих не на их языке, они видят, а внутренних саботажников и изменников не замечают.

Вот почему защита организма против микробов в старости не столь страдает. Страдает защита от рака, то есть от порочных злокачественных клеток, которые воз-

никли в самом организме. Развитие разных форм рака в пожилом возрасте действительно связано с дефектностью иммунной системы. Наоборот, мы все живем благополучно потому, что нормальная иммунная система исправно несет свою функцию по противораковой защите.

Стареющий организм — это организм парадоксов. Особенно с точки зрения иммунолога. Вот несколько примеров.

Иммунная реактивность старого организма достаточно сильна, чтобы противостоять вторжению возбудителей самых различных заразных болезней, будь то холера, чума, дизентерия или грипп. Действительно, заразные заболевания отнюдь не ведущая причина смерти в старости. Однако иммунная система явно слаба, чтобы проводить нормальный контроль за генетическим постоянством клеток тела и убирать изменившиеся формы, включая раковые клетки.

Иммунная реактивность старого организма достаточно сильна, чтобы обеспечить ненужную и вредную активность «сумасшедших» лимфоцитов, о которых рассказано двумя страницами раньше. В то же время она настолько слаба, что отказывает при малейших перегрузках. Случится у старого человека аппендицит или что-то еще, требующее хирургического вмешательства, и все настороже: и родные, и лечащий врач, и хирург. Не потерять бы больного из-за присоединившегося после операции воспаления легких, нагноения раны или от простуды.

Перечисление парадоксов, иллюстрирующих то силу, то слабость тех или иных сторон работы иммунной системы при старении, можно было бы продолжить. Все бы они демонстрировали правило: разные звенья сложной машины иммунитета выходят из строя по-разному и в разное время.

Что же делать? Можно ли осуществлять коррекцию? Какие на этот счет существуют фантазии и реальные достижения?

Одна из самых увлекательных фантазий — заготовка собственного костного мозга на черный день. Так же как деньги в сберегательной кассе — пригодятся на старости лет. Эта фантазия базируется на ныне установленной закономерности: по мере старения неукоснительно снижается количество кроветворных стволовых

клеток, вырабатываемых костным мозгом. В молодом костном мозге их много, и он, не жалея, поставляет их в кровоток.

Так почему бы у юноши или девушки не взять костный мозг и не положить в замороженном состоянии в специальный тканевый банк, как в сберкассу? Пройдет 50—70 лет, и понадобятся сохраненные стволовые клетки. А может, случиться нужда и раньше. Может, начнется болезнь с расстройством кроветворения или несчастный случай, вроде отравления каким-либо ядом, разрушающим костный мозг.

Никаких технических препятствий для реализации этой фантазии нет. Консервация костного мозга замораживанием — полностью отработанная процедура. Проверено, что жизнеспособность клеток сохраняется десятки лет. Главная задача — не перепутать «банковский вклад» юноши Н. с таким же вкладом юноши К. Если перепутаешь, то пересадка будет не только бесполезной, но и вредной из-за всех осложнений, связанных с несовместимостью тканей.

Ведутся интенсивные экспериментальные работы по поиску средств, которые усиливают миграцию стволовых клеток у старых животных и содействуют процессам взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Это удается в экспериментах. Рахим Хаитов, например, добился успеха с помощью поли-4-винилпиридина. Это синтетический поликатион высокого молекулярного веса. Миграции стволовых клеток стимулируют и полианионы и препараты высокомолекулярной дезоксирибонуклеиновой кислоты, а также синтетические полинуклеотиды, имитирующие естественные нуклеиновые кислоты.

Конечно, от эксперимента к клинике путь не всегда быстр. Но дело начато!

РАК, АЛЛЕРГИЯ И ДРУГИЕ ПРОМАХИ ИММУНИТЕТА

— Иммунная система организма направлена на то, чтобы уничтожать любые клетки, которые были или стали чужеродными, не так ли?

— Так.

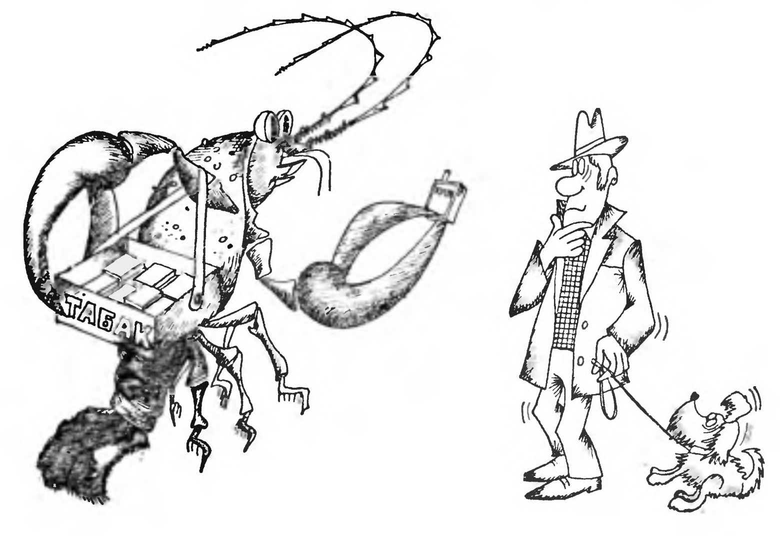
— Следовательно, прежде чем начать разговор о роли иммунной системы в противораковой защите, необходимо спросить, несут ли раковые клетки какие-то признаки чужеродности?

— Совершенно верно. Этот вопрос первый. Но многим он кажется очевидным a priori, то есть без доказательств.

— А мне так не кажется. Ведь раковые клетки возникают из клеток собственного тела. Значит, они свои, а не чужие. Значит, иммунная система не может их «увидеть», распознать и уничтожить.

— Вы правы.

Первым и обязательным условием для рассмотрения роли иммунной системы в противораковой защите является наличие у раковых клеток чуждых данному организму антигенов. Это очевидно, потому что в противном случае иммунной системе нечего будет уничтожать, ибо она истребляет только чужеродные субстанции. Поэтому вся проблема иммунологии опухолей началась с поисков раковых антигенов. Пионером в этой области был советский иммунолог Лев Александрович Зильбер.



Еще в 1949 году Зильбер разработал метод, доказывающий антигенные различия между раковыми и нормальными клетками.

Сообщение об этом было встречено скептически или «в штыки».

Скептически — это понятно. В науке никогда не достаточно одного аргумента. Нужны дополнительные доказательства, подтверждения другими методами и другими авторами. «В штыки» потому, что сообщение Зильбера было воспринято как попытка доказать вирусную теорию возникновения рака. Впрочем, Зильбер был склонен считать именно так: коль скоро в опухоли обнаружены чужеродные белки, значит, это вирусы.

Многие исследователи и врачи не могли принять такую точку зрения. Все знали, что рак не заразная болезнь и говорить о вирусе — возбудителе рака, подобном вирусу — возбудителю оспы, кори или гриппа, немыслимо. Ведь возникает же рак под влиянием внешних воздействий, например рак губы у курильщиков.

Пятнадцать лет спустя, когда Зильбер разработал вирусо-генетическую теорию возникновения опухолей, дискуссия о существовании раковых антигенов подходила к концу. Их больше не оспаривали даже в самом простом варианте: для некоторых опухолей животных уже были открыты вирусы-возбудители.

Вирусы, вызывающие развитие опухолей, получили название онкогенных, рождающих опухоли. Оказалось, однако, что вирус не просто заражает нормальную клетку. Он должен проникнуть в ядро и расположить свою нуклеиновую кислоту (свои гены) среди нуклеиновой кислоты (среди генов) этой клетки. Генетический код клетки, приказы, по которым строятся белки, изменяется. Она начинает строить свое тело по измененным схемам, по измененным приказам.

В раковых клетках были выявлены и вирусные антигены, и антигены самих клеток, но построенные по измененным приказам. Это было подтверждением вирусо-генетической теории, которая предполагает не простое заражение вирусом, а сочетание вирусной инфекции с врожденными или приобретенными условиями, при которых вирус встраивается в святыню клетки, в ее генетический аппарат. Клетка становится генетически чужеродной. Не вирус, а клетка!

Но если есть генетическая чужеродность, мы знаем, должен включаться иммунитет. Ибо для него все чуждое чуждо. Такую клетку необходимо уничтожить.

Это не значит, что вирусная природа рака общепризнана. Иммунологи не утверждают этого. Им, собственно, безразлично, отчего изменяется клетка. Важен факт: раковая клетка несет признаки генетической чужеродности в виде так называемых раковых антигенов. Тем более что существуют раковые антигены невирусной природы.

Когда онкогенный вирус внедряет свой генетический код (нуклеиновую кислоту) в аппарат наследственности той или иной клетки, эта клетка начинает вырабатывать новый, необычный для нее белок. Она синтезирует его «под диктовку» вирусной нуклеиновой кислоты. В результате у всех клеток вырабатывается один и тот же раковый белок. Одинаковый.

Опухоль под влиянием вируса может возникнуть в разных местах тела, у разных индивидуумов одного и того же вида и даже у разных видов животных, а раковый антиген будет один и тот же. Это антиген, который «продиктован» генами вируса.

Совсем иная картина наблюдается при индукции опухолей некоторыми химическими веществами. Вещества эти получили название канцерогенов от слов «канцер» (рак) и «ген» (рождать). Такими веществами являются метилхолантрен, бензпирен и много-много других. К физическим канцерогенам относятся все виды ионизирующих излучений.

Если действию одного и того же канцерогена подвергнуть десяток совершенно одинаковых организмов, например, мышей одной и той же чистой линии, то каждая из 10 возникших опухолей будет иметь свой раковый антиген. У каждой опухоли свой антиген. Иначе говоря, один и тот же химический агент вызывает разные генетические изменения в разных клетках.

Онкогенный вирус навязывает всем клеткам одинаковую программу. Канцероген действует по законам случайностей. У одних клеток одни изменения, у других другие. Генетики и онкологи изучают механизмы этого явления.

Для иммунологов самое главное в том, что раковые клетки всегда несут на себе признаки чужеродности в виде раковых антигенов.

— Я не могу поверить, будто иммунная система защищает организм от раковых клеток только на основании того, что эти клетки имеют необычные антигены.

— Почему?

— Это все равно, что поверить волку, будто на него охотятся.

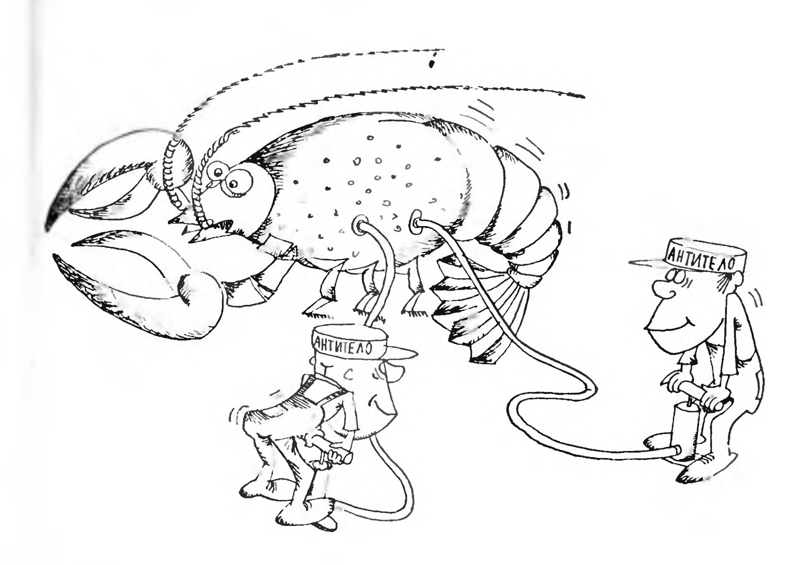
— Но ведь на него действительно охотятся?

— Тогда покажите охотников.

— И вы поверите?

— Поверю, но, весьма вероятно, возникнут новые вопросы.

По-видимому, Горер — английский исследователь — был первым человеком, который еще в 1942 году доказал появление в крови животных-опухоленосителей антител против клеток опухолей. Конечно, сам по себе этот факт не доказывал, что иммунная система защищает организм от возможности возникновения опухолей. Тем более что в 1952 году молодой исследователь из Бар-Харбора Натан Каллис вместе со своим учителем Жоржем Снеллом, создателем многих пород чистолинейных



мышей, столь необходимых для изучения проблемы опухолей, продемонстрировал весьма парадоксальную закономерность. Оказалось, что после прививки животным

опухоли в их крови действительно появляются противоопухолевые антитела. Но если взять эту кровь и ввести другому животному, то потом ему легче привить опухоль и она быстрее растет. Антитела не тормозят, а усиливают рост опухоли. Этот феномен они назвали феноменом иммунологического усиления.

Вот так противоопухолевая защита!

Возникла весьма странная ситуация. С одной стороны, был доказан иммунный ответ на опухолевые клетки. С другой стороны, этот ответ не защищает от опухоли, а содействует ее росту. Часть исследователей потеряла интерес к противоопухолевому иммунитету. Другая часть осталась в сомнении: коль скоро иммунный ответ есть, должна быть и защита. Эта часть иммунологов или онкологов продолжала искать защитный иммунный ответ на прививку опухоли.

Больше всех и наиболее убедительно преуспели американцы Ричард Прэн и Джералд Мэйн. У мышей они индуцировали химическим канцерогеном опухоль. Взяли кусочки этой опухоли и привили группе мышей той же генетически чистой линии, то есть тождественной по всем антигенам. Опухоли стали расти.

Другой группе мышей той же линии они привили предварительно убитые кусочки опухоли. Кусочки через неделю рассосались. После того как кусочки рассосались, мышам ввели живые клетки этой же опухоли. Они рассосались тоже. Рак не возник. Значит, иммунитет все-таки создается! И как раз именно против опухолевых антигенов, потому что по всем другим антигенам клетки животных одной чистой линии идентичны.

Проблема приобрела уверенную поступь. В нее включились тысячи исследователей. И следующая увлекательная история была рассказана миру шведскими иммунологами супругами Карлом и Ингегард Хеллстремами. Они разработали метод ингибиции (подавления роста) опухолевых клеток лимфоцитами in vitro, то есть в пробирке.

Суть метода состоит в следующем. У животного-опухоленосителя берется кусочек опухоли, размельчается и приготавливается взвесь из отдельных опухолевых клеток. Эти клетки можно поместить в питательный раствор в пробирку или в специальную склянку (чашку с плоским дном). Микроскопические клетки садятся на дно и начинают размножаться. Через несколько дней

невооруженным глазом видны колонии раковых клеток, которые так разрастаются, что сливаются вместе и затягивают дно чашки сплошным слоем, как пруд тиной. Только это не невинные водоросли, а рак...

Хеллстремы добавили к этой культуре раковых клеток лимфоциты здорового животного. Ничего существенного не произошло. Лимфоциты не проявили никакой иммунной активности. Раковые клетки размножались и росли обычно. Тогда они решили испытать лимфоциты от опухоленосителя. Если иммунная система сопротивляется росту опухоли, то лимфоциты должны обладать убивающей активностью.

Хеллстремы были в более выгодном положении, чем предшествующие исследователи. Они вели эти работы в 1969—1971 годах, когда уже было известно, что именно Т-лимфоциты после иммунизации приобретают способность убивать чужеродные клетки. Хеллстремы вводили мышам метилхолантрен — химическое соединение, вызывающее рак, — до тех пор, пока не возникла саркома, одна из форм самого злокачественного рака. Клетки этой саркомы они посеяли в чашки с питательной средой. После этого туда же добавили лимфоциты от нормальных мышей и мышей-опухоленосителей. Лимфоциты от последних оказались иммунными, они проявили противораковую активность — рост опухолевых клеток был значительно подавлен.

Получив такие результаты, Хеллстремы провели серию исследований с раком кожи у кроликов. Особенность этой опухоли состоит в том, что у большинства животных она разрастается (персистирует), превращается в очень злокачественную карциному и убивает опухоленосителя. У части животных опухоль сама по себе уменьшается (регрессирует) и исчезает. Первая группа кроликов получила название персисторов, вторая — регрессоров. Оказалось, что лимфоциты обеих групп животных в равной мере активны против опухолевых клеток и подавляют их рост. Однако если в ту же чашку добавить, помимо лимфоцитов, кровяную сыворотку, то результаты будут разными. Сыворотка от животных-персисторов отменяет подавляющее действие лимфоцитов, сыворотка от животных-регрессоров его не отменяет.

Авторы доказали, что сывороточный фактор, мешающий работать лимфоцитам, — противоопухолевые антитела. Хеллстремы назвали их блокирующими и сфор-

мулировали очень популярную гипотезу блокирующих антител.

Согласно этой гипотезе выработка антител, зависящая от деятельности В-системы иммунитета, и клеточная форма иммунного ответа, связанная с деятельностью Т-лимфоцитов, находятся в своеобразных антагонистических взаимоотношениях. Иммунные лимфоциты распознают опухолевые клетки и уничтожают их. Антитела не способны оказать вредное влияние на опухолевые клетки, но, соединяясь с ними, загораживают, блокируют их от губительного действия иммунных лимфоцитов. Судьба опухоли и опухоленосителя зависит от соотношения выработки антител и накопления иммунных лимфоцитов. Перетянет первое — опухоль будет расти, перетянет второе — будет разрушена.

— Почему же все-таки иммунный ответ при раке неэффективен? Почему рак — это чуть ли не смертный приговор?

— Этот вопрос одновременно и справедлив и несправедлив.

— Почему же несправедлив?

— Да потому, что все мы с вами живы-здоровы и не имеем опухолей благодаря каждодневной эффективной, именно эффективной работе иммунной системы, убирающей все изменившиеся клетки. Так что ее неэффективность — это не правило, а исключение.

— Ну а почему неэффективен в случаях заболеваний, пусть даже это не правило, а исключения из него?

Образование и рост опухоли (совокупности клеток, отличающихся в антигенном отношении от организма-носителя) представляют собой иммунологическую загадку. Главный вопрос этой загадки в том, что антигенно чужеродная ткань не отторгается. Ситуация, прямо противоположная той, которая имеет место при пересадке чужеродных тканей или органов. Ведь мы знаем, что минимального генетического отличия пересаживаемой кожи или почки достаточно, чтобы она была распознана как чужая и отторгнута или разрушена.

Задача иммунологии при пересадке органов — отменить или подавить систему иммунологического надзора. Необходимо добиться ситуации, подобной существующей в организме опухоленосителя, когда антигенно чужерод-

ная ткань не отторгается вследствие неполноценности иммунологического надзора.

Задача иммунологии при раке обратная: восстановить или усилить систему иммунологического надзора. Вполне возможно, что обе эти задачи едины в своей основе и будут решены одновременно. Придет решение из области трансплантационной иммунологии или иммунологии рака, не столь существенно.

Каковы же причины неполноценности иммунного ответа против растущей опухоли?

Если говорить честно, никто не знает. Существуют только предположения, более или менее правдоподобные гипотезы. Вот некоторые из них.

Гипотеза иммунологической толерантности. Для опухолей, вирусная природа которых доказана, предполагается, что вирусные частицы постоянно находятся в клетках этого животного в скрытой, дремлющей форме. Следует подчеркнуть, что они находятся в самом «сердце» клеток, среди ее наследственного материала, среди генов. Такие вирусные частицы делятся вместе с хромосомами при размножении клеток. Таким образом, они оказываются и в половых клетках, передаются по наследству возникающему зародышу нового организма.

А так как чужеродные вещества, попадающие в ор-

ганизм во время эмбрионального развития, обеспечивают развитие толерантности, иммунологической неотвечаемости, то рождается организм, который не может реагировать на эти вирусы. И вот, если под влиянием каких-либо факторов эти вирусы активизируются, выходят из дремлющего состояния и начинают превращать нормальные клетки в раковые, иммунная система не замечает этого. Она толерантна.

Гипотеза иммунодепрессивного влияния опухоли. Предполагается выделение раковыми клетками неизвестных веществ, подавляющих иммунный ответ. Это предположение не имеет серьезных экспериментальных подтверждений. Однако известно, что раковые антигены могут угнетать активность лимфоцитов, блокируя лимфоцитарные рецепторы, как бы ослепляя их. Окруженный антигенами лимфоцит не может найти раковую клетку.

Очень популярна гипотеза дисбаланса между скоростью развития иммунного ответа и ростом опухоли. В соответствии с этой гипотезой рост опухолевой массы постоянно опережает интенсивность развития и размножения реагирующих на нее лимфоидных клеток. Происходит истощение той части лимфоцитов, которые могут реагировать на эту опухоль, и развивается иммунная беззащитность против нее.

Еще одна гипотеза кладет в основу закономерности генетического контроля иммунного ответа. Суть ее в том, что у каждого организма есть свой набор генов иммунного ответа. Где-то в самом начале книги уже говорилось о них. Эти гены называются IR-генами от слов Immunal Response — иммунный ответ. Гены обозначаются цифрами IR-1, IR-2 и т. д.

Никто еще точно не знает, сколько их. Но каждый из них заведует способностью реагировать на тот или иной конкретный антиген. Если у какого-то человека «сильный» ген IR-1, он прекрасно и эффективно реагирует на некий антиген X. Но если он у него в «слабой» форме, этот человек не сможет реагировать на антиген X. В то же самое время ген IR-2 может быть у этого человека «сильным», и он, несмотря на свою слабость в отношении антигена X, великолепно справится с антигеном Y.

Генов много, большинство из них «сильные», и каждый из нас не боится микробов, несущих несколько антигенов. Допустим, микроб несет антигены X, Y, Z. А взя-

тый для примера человек по причине «слабости» гена IR-1 не может реагировать против антигена X. Его лимфоциты распознают чужеродного пришельца и убьют его за счет реакции на антигены Y и Z

Ну а если представить себе чуждую клетку, у которой всего один чужеродный антиген? Что будет с нашим героем? Его иммунная система не заметит чужака и не помешает ему жить и размножаться.

Мы с вами живем благополучно. Набор IR-генов работает исправно. Но у каждого из нас есть несколько генов, относящихся к категории «слабых». Это такой пустяк, что никто его не замечает. В организм проникают микробы и вирусы, они уничтожаются. Среди клеток тела возникают мутации. Изменившиеся клетки тоже уничтожаются. До тех пор, пока не появится такая мутация, вследствие которой возникает антиген, невидимый для иммунной системы конкретного индивидуума. Невидимый потому, что его IR-ген, обеспечивающий реакцию на этот (и только на этот) антиген, относится к категории «слабых». Тогда возникшая раковая клетка не уничтожается, размножается и дает опухоль.

Вот почему у одного человека раковые антигены одни, у другого другие, у третьего третьи. Вот почему перед иммунологией стоит огромной важности задача научиться превращать генетически слабореагирующую особь в сильнореагирующую.

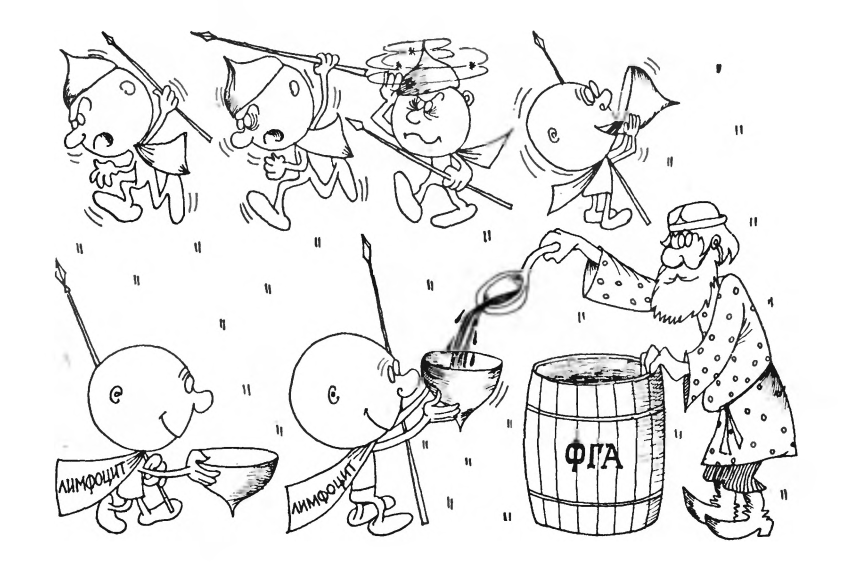
— Наверное, это еще не умеют?

— Да, в отношении раковых антигенов не умеют.

— А что же делают, чтобы стимулировать противораковый иммунитет?

Когда произносишь слово «история», возникают представления о веках или по крайней мере десятилетиях. Например, история борьбы с оспой. Вспоминаются древние китайские медики, которые растирают в ступке струпья с язв больных для вдувания порошка в нос здоровым людям. Потом Эдуард Дженнер, который 200 лет назад приготовил вакцину для людей, использовав коровью оспу. Декреты 1918 года об обязательной вакцинации всего населения страны. История завершилась победой. История большая. Оспы нет.

Иммунотерапия рака делает сейчас свои первые шаги. Пока еще больше надежд, чем реальных успехов. Но надежды большие.



Самый первый логический шаг опирается на доказательство того факта, что противоопухолевую защиту обеспечивают Т-лимфоциты. Следовательно, для лечения необходимо стимулировать Т-систему иммунитета.

Как это сделать?

Вначале показалось, что это очень легко. Есть микробы, которые стимулируют именно Т-систему. К ним относятся возбудители туберкулеза. Конечно, заражать туберкулезом больного раком нельзя. Но ведь есть туберкулезная вакцина, знаменитая БЦЖ, которая состоит из ослабленных туберкулезных палочек и которой безопасно прививают в родильных домах всех новорожденных. Эту вакцину можно вводить людям любых возрастов. Туберкулез не начнется, но стимуляция Т-лимфоцитов будет.

Многие современные схемы лечения раковых больных включают в себя многократные инъекции вакцины БЦЖ или других стимуляторов Т-системы. Несколько таких схем апробируются совместно американскими и советскими онкологами в Институте рака Академии медицинских наук СССР под руководством академика Николая Николаевича Блохина. Специальное советско-американское соглашение предусматривает такое проведение исследований, которое исключает ошибку. Лучшая

схема покажет себя наилучшим образом на обоих континентах.

Второй путь показался вначале гораздо более реальным. Необходимо извлечь из крови все лимфоциты. А это при современной технике совсем несложно. Существуют специальные сепараторы крови. Они работают по тому же принципу, что и сепараторы для разделения молока на сливки и обезжиренную часть. Сепараторы крови делят ее на сыворотку, эритроциты, лейкоциты, лимфоциты.

Можно сделать так, чтобы кровь протекала через прибор и возвращалась в организм больного без лимфоцитов. Через некоторое время все лимфоциты соберутся в одном стеклянном сосуде. К ним можно добавить стимулятор, который активирует Т-клетки. Давно известно, что таким стимулятором служит фитогемагглютинин — химическое вещество, выделенное из фасоли. А затем вернуть стимулированные лимфоциты в русло крови больного. И они, подстегнутые, набросятся на опухолевые клетки.

Казалось, такой прием должен действовать без осечки. Но нет, в простейшем варианте, который только что описан, ничего не получилось. Врач извлекает все Т-лимфоциты, подстегивает их всех, а лечебный эффект сомнительный.

Эта работа, хоть и не дала метода лечения рака, оказалась очень важной. Она продемонстрировала, что у человека, как и у других млекопитающих, лимфоциты клонированы. Разделены, так сказать, по многочисленным родам войск. Один отряд (клон) лимфоцитов нацелен на одного врага, второй клон на другого и т. д.

Среди миллиардов лимфоцитов существуют тысячи клонов. Друг друга заменять они не могут. Если клон против опухоли мал, ослаб или был слаб по причине слабого IR-гена, или такого клона вовсе нет, тогда что же стимулировать. Простимулируются все до одного клоны против всего на свете, а этого-то клона нет. А может, такой неполноценный клон под влиянием слишком резкой стимуляции совсем зачахнет. Фитогемагглютинин действительно резкий стимулятор. Гонит всех, а куда — неясно.

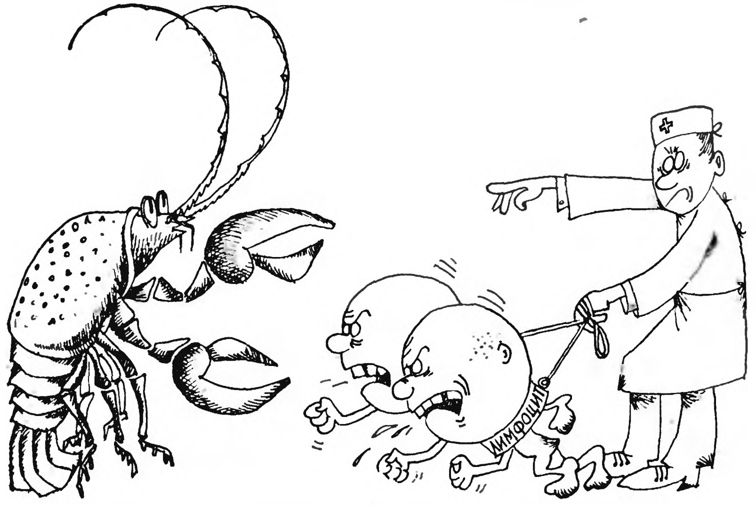
— Может быть, противораковый клон лимфоцитов следует стимулировать раковым антигеном?

— А где его взять, если он у каждого свой, особый?

— У самого больного.

— Тогда нужен очень чувствительный и точный метод, позволяющий быстро увидеть в малой порции лимфоцитов больного, что они стимулируются антигеном, выделенным из опухоли больного.

Идея вакцинации опухолевым антигеном — одна из самых старых в молодой истории иммунотерапии рака. Расчет таков. У человека обнаруживается опухоль. Ее можно удалить хирургически. Но коварство рака в том, что опухоль дает метастазы: прорастает соседние ткани, расселяется по другим органам. Это расселение бывает еще до операции, но случается и после, из-за того, что раковые клетки уже циркулировали в крови и где-то осели. Проходит несколько месяцев после операции, и метастазы обнаруживаются в легких, печени.



Многие исследователи надеются научиться готовить из удаленной опухоли вакцину и вводить ее после операции. Простимулированные прививкой лимфоциты расправятся с метастазами. Но как готовить вакцину, какие антигены извлекать, каким образом быстро и точно увидеть, что лимфоциты больного на эту индивидуально изготовленную вакцину реагируют?

Один такой подход к оценке реакции лимфоцитов предлагают супруги Черчики из Бирмингама. Любопы-

тен их путь к созданию методики, которую они опубликовали в 1974 году.

Лет десять назад Черчики и не помышляли об онкологии. Они, ботаники, изучали геотропизм корешков растений, стремление корешков к земле. Можно положить выкопанное растение или даже перевернуть его вверх корнями, все тоненькие корешки начнут расти в сторону земли. Клетки будут размножаться так, что каждая дочерняя клетка расположится по направлению к центру земли. Словно какая-то тяжесть перекатывается на нижнюю сторону клетки и указывает направление деления.

Так исследователи и предположили: перед делением, когда происходит расструктурирование клеточного тела, специальные гранулы смещаются вниз. Если это верно, то воздействия, увеличивающие расструктурированность, должны увеличивать геотропизм корешков. Это подтвердилось. Облучение корешков рентгеновскими лучами, разрушающее многие клеточные структуры, усилило геотропизм.

Тогда для регистрации степени расструктурированности тела клеток они приспособили оптический прибор, измеряющий рассеивание поляризованного света. Наладив метод, они задались вопросом, у всех ли клеток перед делением происходит расструктурирование тела. Оказалось, у всех: и у растительных, и у животных. А как у человека?

Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо взять у испытуемого какие-либо клетки, которые способны делиться. Такими могут быть лимфоциты, если их простимулировать фитогемагглютинином. Супруги Черчики добавили к лимфоцитам здорового человека стимулятор и поместили клетки в прибор. Через 20 минут зарегистрировали расструктурирование. Ясно, лимфоциты восприняли сигнал и в течение 20 минут приготовились к размножению.

Вот тут-то и родился последний вопрос: как поведут себя лимфоциты раковых больных? Оказалось, что за 20 минут под влиянием фитогемагглютинина, этого сильного, но неспецифического стимулятора, расструктурирования тела лимфоцитов не происходит. Но оно возникает у «раковых» лимфоцитов под влиянием белков, выделенных из опухолей.

Может, с помощью этого метода, может, с помощью

другого, но путь будет найден. Онкологи научатся стимулировать Т-лимфоциты целенаправленно против опухоли. Надежды на это большие. Но не только на это. Испытываются и другие пути. Интенсивно отыскивается тимозин — гормон тимуса, от которого зависит нормальная работа Т-лимфоцитов. Испытывается пересадка тимуса. Наконец, происходит апробация сочетания методов иммунной терапии с лучевой терапией и химиотерапией.

В некоторых случаях иммунологические методы помогают обнаружить рак, поставить правильный диагноз.

Поставить диагноз «рак печени», «рак кишечника», «рак мозга» — это не только страшно, это и трудно. Не так-то легко обнаружить опухоль, спрятанную внутри тела. А для успешного лечения или хирургической операции ее надо выявить рано, пока она еще не разрослась, не расселилась в виде метастазов по всем органам тела. Идеальный случай — выявление в самом начале развития. Вот тут-то иммунологические методы вне конкуренции.

Самый яркий пример иммунодиагностики касается первичного рака печени.

Работами советских исследователей Гарри Израилевича Абелева и Юрия Семеновича Татаринова показано, что клетки рака печени вырабатывают особый антиген, относящийся к эмбриональным белкам. Он назван альфа-фетопротеин. Обнаружение этого белка в крови с помощью специальной иммунной сыворотки бесспорно ставит диагноз: рак печени.

Продукция эмбриональных антигенов оказалась непременным качеством большинства раковых клеток. Особый эмбриональный антиген, обозначенный КЭА, обнаруживают иммунологи в крови больных раком кишечника. Еще один при раке желудка. Не меньшее значение имеет иммунодиагностика опухолей почек и нервной системы.

Помимо выявления раковых антигенов, диагностическую ценность имеют исследования лимфоцитов. Например, при нейробластоме (опухоль нервной системы) у детей лимфоциты приобретают способность разрушать нервные клетки. Это выявляется методом Хеллстремов, о котором уже было рассказано. Иммунодиагностика опухолей совершенствуется с каждым годом.

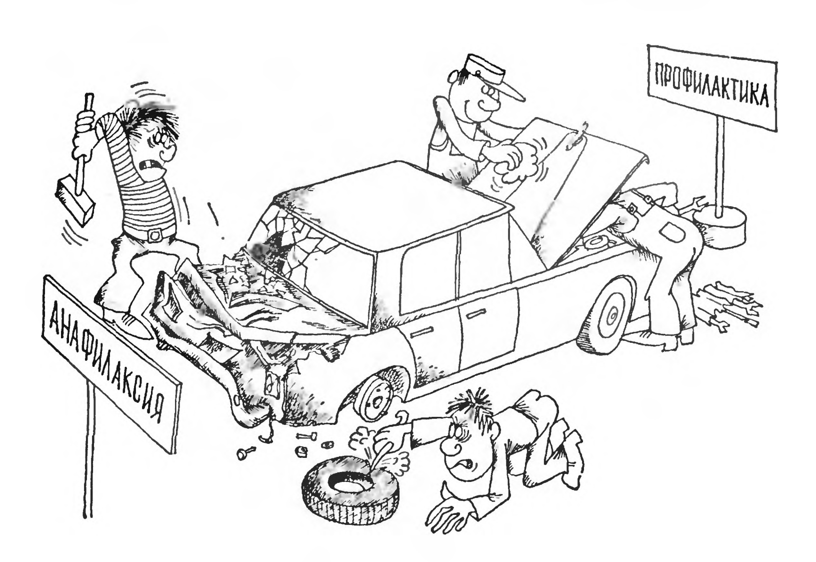
— Вы верите, что иммунологи будут не только ставить диагноз рака, но и научатся лечить его?

— Верю. Но думаю, что это будет их совместный успех с онкологами, хирургами, биохимиками, генетиками. На долю иммунологов выпадает честь научиться ликвидировать промах иммунной системы.

— А какие еще промахи иммунитета известны науке?

Всем известно слово «профилактика». Когда говорят, что автомобиль на профилактике, это значит, что механики проводят осмотр машины, устраняют неисправности, делают все, чтобы предохранить ее и водителя от аварии. Отделы охраны труда на предприятиях занимаются профилактикой травматизма. Для профилактики рахита детям дают рыбий жир, содержащий много витамина Д.

«Профилаксис» в переводе с греческого означает «для охраны». Если добавить другую греческую приставку «ана», то получится совсем другое слово — анафилаксия. Эта приставка меняет смысл слова на обратный. Например, анахронизм — значит неправильное, обратное представление о времени. Анархизм — нечто противоположное порядку.



Слово «анафилаксия» несет смысл, противоположный

профилактике, — противоохрана, не повышение устойчивости, а развитие восприимчивости, возникновение чувствительности. Введение в организм оспенной вакцины создает иммунитет, невосприимчивость к оспе. Обеспечивает профилактику оспы. Но бывает так, что введение чужеродных агентов не предохраняет, а создает повышенную чувствительность к ним, порождает анафилаксию.

Случайность помогла Теобальду Смиту открыть феномен, который впервые проиллюстрировал, что иммунитет не всегда друг, иногда он может быть причиной смерти. Произошло это в 1904 году. Смит определял антитоксическую силу лошадиной противодифтерийной сыворотки. Для этого лошадиную сыворотку нужно было внутривенно вводить морским свинкам. Для опытов требовалось много этих отнюдь не дешевых животных. И экспериментатор захотел сэкономить свинок. Было решено использовать свинок, которым за несколько недель до этого уже вводили лошадиную сыворотку.

Сэкономленные свинки выглядели совершенно здоровыми. Да так оно и было на самом деле. Детальное клиническое обследование не выявило бы никаких отклонений от нормы. Поэтому Смит взял шприц и уверенно ввел одному из животных исследуемую сыворотку. Не прошло и минуты, как свинка выразила необыкновенное беспокойство, стала бегать по клетке, учащенно дышать, садиться на задние лапки, а передними чесать нос, как бы стараясь освободиться от чего-то, мешающего дыханию. Ей явно не хватало воздуха. Еще через полминуты начались чихания, потом резкий, лающий кашель. Животное задыхалось, через 2—3 минуты наступила смерть.

В чем дело? Может быть, при инъекции в вену попал воздух, пузырек которого закупорил какой-нибудь важный сосуд мозга?

Экспериментатор взял вторую свинку, третью... Картина повторялась, наступал шок. Когда же он взял свежую несэкономленную свинку, не получавшую ранее лошадиной сыворотки, никаких неблагоприятных последствий инъекция не вызывала. Следовательно, предыдущая инъекция сделала животных сверхчувствительными к последующему введению той же сыворотки. Именно той же! Это явление, как и выработка антител, отличается сугубой специфичностью.

Первичное введение чужеродной сыворотки иммунизирует особым образом. В отличие от реакции на микробы организм вырабатывает не устойчивость к повторному введению, а повышенную чувствительность. Состояние повышенной чувствительности получило название анафилаксии (от слов «ана» — против, «филаксис» — защита), а смерть при описанных проявлениях называют анафилактическим шоком.

Обратите внимание, никаких микробов, никаких ядов, ничего вредоносного. Просто повторное введение чужеродной сыворотки. И смерть. Но только той же самой сыворотки. Если первый раз вводили лошадиную, то и второй раз должна быть лошадиная. Кроличья не вызовет анафилактического шока. Второе введение ее приведет к шоку при условии первичной инъекции сыворотки кролика. Впоследствии оказывалось, что анафилактический шок может быть воспроизведен не только у морских свинок, но и у других животных.

Выяснилось также, что анафилаксия — это не просто интересные последствия специально поставленного эксперимента. Это частое и неприятное осложнение в клиниках. У человека при повторном введении ему чужеродной сыворотки тоже может развиться анафилактический шок со смертельным исходом. А ведь введение сывороток — важная лечебная процедура. При ранениях обязательно вводят противостолбнячную сыворотку и, если необходимо, противогангренозную. При дифтерии — противодифтерийную И почти всегда эти сыворотки готовят, иммунизируя соответствующими токсинами лошадей.

Если шок не наступает, а его легко избежать, вводя препарат дробно, малыми дозами, то в ряде случаев развивается затяжное осложнение — так называемая сывороточная болезнь с лихорадкой, сосудистыми расстройствами, зудящими кожными сыпями.

Я рассказал об опытах Теобальда Смита, которые были опубликованы в 1904 году. А годом позже в журнале «Русский врач» были опубликованы наблюдения Гавриила Петровича Сахарова, который также описал сывороточную реакцию у морских свинок. Свои опыты он проводил тогда, когда еще не знал о «сэкономленных свинках» Теобальда Смита. Еще через год появилось очень подробное исследование этого явления. Его про-

вел Отто — ученик Эрлиха. Отто уже знал о наблюдениях своих предшественников.

Интерес к анафилаксии возрос. Стало ясно, что это иммунологическая реакция. Что это одна из сторон второго лица иммунитета. Что иммунитет может быть не только другом, но и врагом. Появилась серия работ, демонстрирующих опасность повторного введения немикробных белков.

— По-моему, опасность преувеличена. Если повторное введение чужеродных белков может принести вред, не надо их вводить.

— Повышенная чувствительность к чужеродным белковым веществам не была бы серьезной медицинской проблемой, если бы она распространялась только на искусственное введение чужой сыворотки.

— А когда еще она появляется?

— При аллергии.

Десять лет подряд Сергей Василейский уезжал из Москвы в пору «цветения» тополя. Уезжал на юг, где тополь уже «отцветал», или на север, где еще не «цвел». А в этом году не уехал. И ничего плохого не случилось. Он не только не попал в больницу, как когда-то, но даже не чихал.

Дело в том, что Василейский аллергик. С 16 лет его мучили приступы удушья, жестокий кашель и сердечные расстройства в начале лета. Все это начиналось среди полного благополучия то в середине июня, то в начале июля. В течение нескольких дней болезнь нарастала. Он попадал в больницу. Его «накачивали» хлористым кальцием, димедролом и всякими другими средствами против аллергии. Недели через две болезнь проходила, чтобы в начале следующего лета прийти вновь.

Он боялся наступления лета, думал, что болезнь приходит вместе с теплом, пока не заметил, что она начинается всегда в тот день, когда в воздухе появляется тополиный пух. Проходит болезнь тогда, когда пух перестает перекатываться по улицам.

Всех раздражает тополиный пух. Набивается в квартиры, лезет в глаза, мешает дышать. В засушливые годы из-за этого пуха возникают пожары. Многие ворчат: «Зачем только эти деревья сажают в городах?» А Ва-

силейскому хотелось их вырубить. Но нельзя. И он стал уезжать из Москвы.

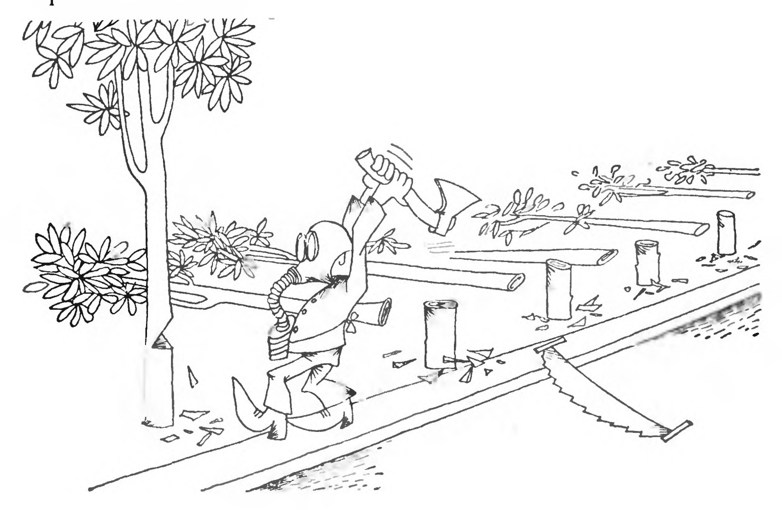
И перестал болеть!

Подходит июнь, ходит Сергей и каждый день исследует тополевые сережки. Встречают его знакомые:

— Ты почему до сих пор в Москве?

— Лето в этом году прохладное, — говорит, — тополь долго не «зацветет».

Однажды, лет пять назад, приходит Сергей и говорит:



— Представляешь, тополь не виноват!

— В чем не виноват?

— В моей аллергии.

— А кто же виноват?

— Тимофеевка, трава такая. Она цветет всегда вместе с тополем. И пыльца ее летает в то же самое время, что и тополиный пух.

Оказывается, Василейский обратился в один из аллергологических кабинетов, организованных академиком Андреем Дмитриевичем Адо. В таких кабинетах исследуют и лечат людей, страдающих аллергиями, повышенной чувствительностью к тому или иному агенту.

Каких только форм аллергий нет! Некоторые люди не могут есть яйца, или клубнику, или крабов. Попадает этот «запретный плод» в пищу, не успеет человек из-за стола выйти, как у него появляется зудящая сыпь

на теле, развивается сердечная слабость. Нередко приходится вызывать «скорую помощь».

Хорошо, если человек знает, от чего у него сыпь или удушье. Но чаще больной не знает этого. Мучается годами, а сделать ничего не может.

Бывает аллергия к духам, кремам, к молоку, к домашней пыли, к овечьей шерсти, к пыльце ромашки, тимофеевки или другой травы, к стрептоциду, пенициллину и другим лекарствам, краскам, к некоторым сортам мыла и к тысяче других агентов. Почему она карает некоторых людей, никто не знает, но механизм ее такой же, как и при анафилаксии. В организме появляются антитела против того или иного аллергена (так называют агент, вызывающий аллергию). Попадание аллергена на кожу, в пищу или во вдыхаемый воздух приводит к развитию приступа.

В аллергологическом кабинете Сергея Василейского обследовали на чувствительность к двум десяткам аллергенов, несмотря на то, что он был убежден в виновности тополя. Во время первого обследования в десять точек кожи предплечья тоненькой иглой ему ввели растворы десяти разных аллергенов. В том числе экстракт из тополиного пуха. Ни одна точка не покраснела. Среди первого десятка аллергена не оказалось. Второй раз ввели десять экстрактов из пыльцы десяти разных трав. Одна точка покраснела, вздулась, возник зудящий волдырь. Аллерген для этой точки был приготовлен из пыльцы тимофеевки.

Так был реабилитирован тополь. Но уезжать на юг или на север все равно приходилось. Как и всегда, Василейский следил за тополем. Но теперь не как за врагом, а как за другом, предупреждающим о времени цветения тимофеевки.

В июне—июле этого года Василейский не уезжал ни на юг, ни на север. Его аллергия ликвидирована. Он прошел курс специальной иммунотерапии, обеспечивающей отмену повышенной чувствительности к аллергену-виновнику. В его случае отмену аллергии к пыльце тимофеевки.

Лечение аллергий стало возможным после открытия в 1970 году иммуноглобулинов класса E. Вы помните, что все антитела относятся к белкам, называемым иммуноглобулинами. Различают три основных класса иммуноглобулинов — M, G и A.

Это все «добропорядочные» антитела. Их много в крови. Они защищают нас от микробов и вирусов. Проникнет в организм какой-нибудь микроб или чужеродный белок, возникнут антитела этих трех классов и связывают пришельца, блокируют его, не пропускают ни в какие внутренние ткани. Больше всего антител класса G. Они главные блокаторы.

Если же в ответ на какой-то чуждый агент вырабатываются антитела класса Е (реагины), то дело худо. Эти антитела в крови почти не циркулируют. Они уходят в ткани и присоединяются к клеткам. Аллерген проникает в кровь, а там его никто не блокирует. Он идет дальше — в ткани. Вот здесь, на клеточной территории, и происходит соединение аллергена с антителами. Получается комплекс, далеко не безразличный для клеток и тканей. В результате — болезнь.

Лечение основано на том, что из аллергена-виновника готовят вакцину и иммунизируют больного до тех пор, пока у него в крови не появятся «добропорядочные» блокирующие антитела класса G. Аллергия исчезает. Эти антитела не дают аллергену проникнуть дальше крови, блокируют его здесь. В ткани аллерген не попадает. Комплекса с реагинами не возникает. Можно не бежать на юг или на север.

Такова история болезни Сергея Василейского и тысяч других аллергиков. Многие из них страдали десятки лет. И страдали бы еще, если бы иммунологи не открыли тайну реагинов, их принадлежность к особому, ранее неизвестному Е-классу иммуноглобулинов.

Часто спрашивают, зачем природа создала этот класс антител, если от них одни неприятности. Никто точно не может ответить на этот вопрос. Но коль скоро этот класс белков в небольшом количестве есть у каждого человека и у каждого животного, он зачем-то нужен. Предполагается, что этими антителами обеспечивается защита против некоторых паразитов — глистов, эхинококка и т. п. Обычные антитела не могут причинить им вред, а эти, соединенные с клетками, могут если не уничтожить, то, во всяком случае, организовать вокруг паразита клеточную стенку, отгородить его от жизненно важных тканей и органов.

— Что значит аутоаллергия?

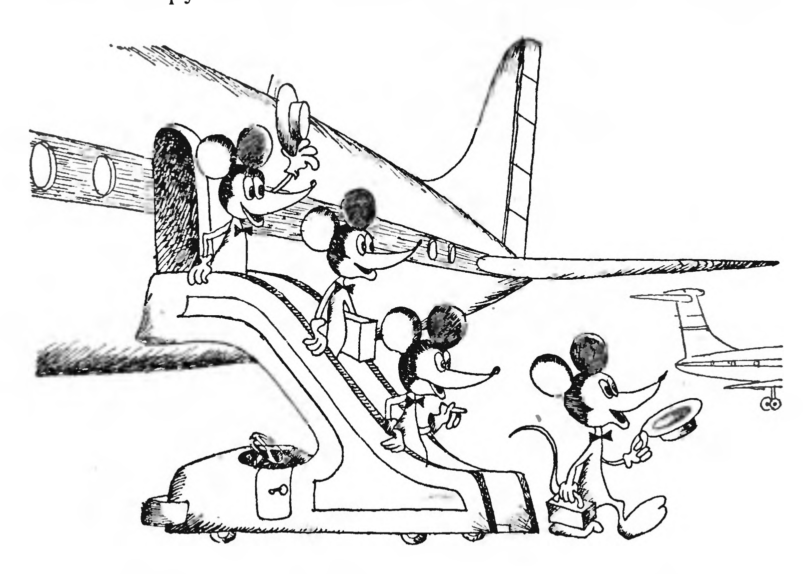
— Это не совсем правильное название аутоиммунных болезней.

— То, о чем упоминалось как о «сошедшей с ума» иммунологической полиции?

— Да, это когда лимфоциты набрасываются не на чужаков, а на клетки тела, которое они призваны охранять.

В Институт ревматизма Академии медицинских наук СССР привезли не больных, а мышей. Мышей, которых не было в Советском Союзе. Эту линию мышей вывели экспериментаторы Австралии, а прародительницей линии была черная мышь, пойманная в Новой Зеландии. Так эта линия мышей и называется Нью-Зеланд Блэк, что означает Новозеландские черные.

Директор Института ревматизма Валентина Александровна Насонова получила этих мышей из США от своих зарубежных коллег в соответствии с советско-



американской программой изучения ревматизма и так называемых коллагенозов (болезней соединительной ткани), среди которых особое место занимает системная красная волчанка.

Зачем понадобились мыши в клиническом институте, задачей которого является лечение больных? Зачем мыши, да еще какой-то особой породы?

Член-корреспондент Академии наук Насонова —

один из крупнейших специалистов в области диагностики и лечения ревматоидного воспаления суставов и системной красной волчанки. Она, как никто другой, знает, что эти заболевания относятся к так называемым аутоиммунным болезням.

Если перевести на русский язык слова «аутоиммунная агрессия», получится что-то вроде «иммунное нападение на самого себя». Иначе говоря, аутоиммунные болезни возникают от того, что иммунная система «сходит с ума» и начинает разрушать нормальные клетки организма.

Это уже не просто дефицит в работе иммунной системы, не ослабление ее защитных функций, а извращение, измена. Вместо полиции, охраняющей лояльных граждан, действует «пятая колонна», уничтожающая их. И если раньше думали, что при ревматоидном поражении сустава виновник болезни — сустав, то теперь знают: больна иммунная система. Если раньше считали красную волчанку болезнью кожи и крови, то теперь знают — это не так. Лечить надо не сустав или кожу, а иммунную систему.

При этих заболеваниях в крови появляются антитела, способные разрушать клетки крови, клетки, покрывающие поверхность сосудов и суставов, и т. д. Появляются такие агрессивные антитела, что против них не может устоять ни одна клетка, потому что это антитела против главного ядерного субстрата всех клеток, против ДНК. Вы помните, что ДНК — это материал, из которого построен наследственный аппарат клеток, их гены. И вот больная иммунная система вырабатывает антитела против самого главного, что есть в клетках, — против генетического аппарата.

Второй сорт аутоантител при ревматоидных заболеваниях — это антитела против антител. Какая-то часть иммунной системы действительно «сошла с ума». Нормальные лимфоциты вырабатывают нормальные антитела против микробов, вирусов и других врагов. В это же самое время «сумасшедшие» лимфоциты вырабатывают антитела против этих нормальных антител — антиантитела. Комплексы антиген — антитело откладываются в суставах, почках и других органах и тканях, нарушая их нормальную работу.

В Институте ревматизма совершенствуются методы лечения аутоиммунных болезней. Расшифровка их при-

роды дала новые методы, основанные на подавлении иммунитета. Подобно тому как подавление иммунитета при трансплантации почек не дает возможности иммунной системе разрушить пересаженный орган, подавление иммунитета при аутоиммунных заболеваниях отменяет агрессию «сумасшедших» лимфоцитов.

Конечно, подавление иммунитета с помощью химических средств — это еще далеко не целенаправленное лечение заболевания иммунной системы. Ведь не вся она «сошла с ума»! Часть ее, может быть большая, работает нормально. Нормально выполняет свою «полицейскую» функцию. Изменила только одна группа, один «взвод» или «рота». А мы подавляем всех. Лучшего метода пока нет. Мы еще не умеем выискивать и обезвреживать изменников внутри «полицейской» системы. Вот почему в клинический институт привезли не больных, а мышей.

У новозеландских черных в шестимесячном возрасте, соответствующем примерно 25 годам человеческой жизни, с неизбежностью развиваются заболевания, подобные ревматоидным болезням людей. Те же антитела против ДНК, те же поражения тканей, то же самое «сумасшествие» некоторых подразделений иммунологического воинства. Эти мыши — незаменимая экспериментальная модель для изучения аутоиммунных болезней и изыскания методов их лечения.

Именно с помощью новозеландских черных было доказано, что суть аутоиммунных болезней не в изменениях белков больных тканей (суставов или кожи), а в изменении лимфоцитов, часть которых становится агрессивной против нормальных тканей. Именно эти мыши впервые доказали, что причина болезни лежит в иммунной системе, а не в пораженном болями органе. Доказательства были бесспорны. У стареющих, уже имеющих аутоиммунные расстройства мышей извлекли селезенку и лимфатические узлы. Из этих тканей выделили лимфоциты и ввели в кровь молодым двухмесячным мышам. В этом возрасте они абсолютно здоровы. Никаких аутоантител у них нет. У них еще не возникла измена иммунологического воинства.

Лимфоциты, извлеченные из организма стареющих мышей и введенные в кровь молодых животных, содержат изменников. И развиваются все признаки болезни. В организме молодых мышей появился отряд, или, как

говорят в иммунологии, клон «сумасшедших» лимфоцитов.

Такие клоны Фрэнк Бернет предложил называть запрещенными. Если они появляются, возникает та или иная аутоиммунная болезнь. Это может быть то, о чем только что рассказано, или аутоиммунное поражение щитовидной железы, почек и других органов. Почему возникает тот или иной запрещенный клон, никто не знает. Как убрать именно его, не повреждая других, «несумасшедших» лимфоцитов, тоже пока никто не знает. Задача иммунологии — найти способы удаления этих клонов.

— Что такое клон и обязательно ли он вреден?

— Нет, иммунная система состоит из тысячи лимфоцитарных клонов.

— Из тысячи?

— Может быть, и больше.

Кажется, уже все привыкли, что мужество ученого питается его верой в свою идею. Мужество ученого — это беззаветное отстаивание своей идеи, это костер, на который он готов взойти за нее. Но есть и другое мужество: признать, что ты не прав, что твоя теория неверна, что она устарела, что ее нельзя отстаивать. Мужество поражения. Впрочем, это не совсем то слово. Мужество объективности. Объективности в оценке собственных идей Объективности в экспериментах, поставленных «за» и «против» себя, в мнениях других ученых. Мужество сказать: «Я был не прав».

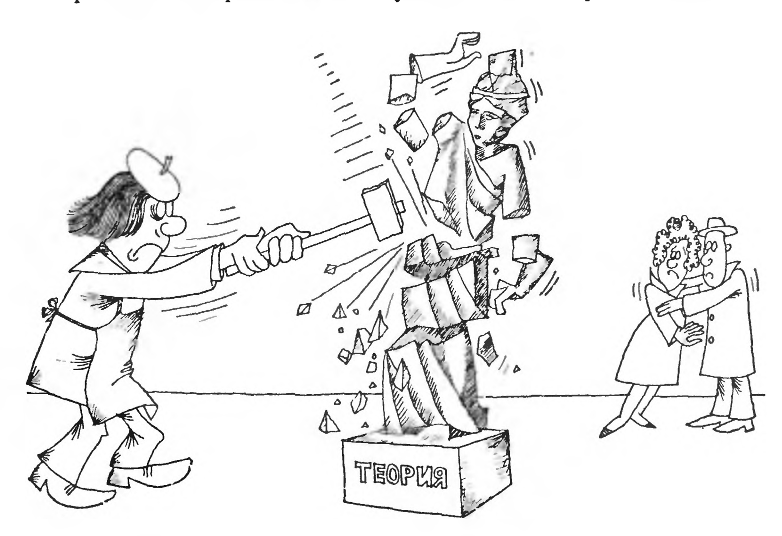
Мы уже встречались на страницах этой книги с примерами мужества, неминуемо идущего в ногу с объективностью. На заре иммунитета, когда создавались первые его теории, во времена великой иммунологической дискуссии, ученые-соперники опровергали друг друга и самих себя и открыто признавали свои ошибки. Они проявляли мужество, они шли вперед.

Собственно, в лагере ученых это не выдающееся явление, это норма. Совсем недавно академик Яков Борисович Зельдович выступил против своей же теории вселенной и выдвинул весьма отличную точку зрения. Ученые не имеют права быть последователями кронинского героя Броуди, который говорил, что он не меняет свои мнения, ибо не считает себя в данный момент умнее, чем был раньше.

Ученый, если он убеждается, что был не прав, говорит: «Я был не прав». И доказывает своими делами.

...Фрэнк Бернет, директор Института медицинских исследований в Мельбурне и доктор философии Лондонского университета, автор самой популярной и наиболее правдоподобной теории иммунитета, готовил доклад.

Его теория, которая наилучшим образом объясняла многие неизвестные стороны иммунитета, на основании которой было предсказано существование ранее неизве-



стного феномена, и предсказание сбылось, его теория, просуществовавшая с 1949 года около восьми лет, больше не выдерживала натиска экспериментальных данных. Многие факты оставались необъяснимыми, некоторые стороны теории базировались на предпосылках, опровергнутых современной генетикой.

Бернет, в будущем лауреат Нобелевской премии, готовил доклад, опровергающий его собственную теорию. Теорию, поддерживаемую многими исследователями, приводящими новые и новые доказательства ее правоты. И вот он, ее создатель, намерен выступить против, показать ее самые слабые стороны, ибо кто же знает их лучше, чем он сам!

Ему вспомнилось первое знакомство с иммунологией. В то время он был студентом Мельбурнского университета, и с тех пор прошло более 40 лет. Бернет стал

одним из крупнейших иммунологов мира, а его теория, объясняющая иммунитет, — одной из самых признанных. И эта теория его больше не устраивает.

Что не удовлетворяло ученого в его собственной теории? В теории, которая предусматривала как будто бы все. Она не объясняла самого основного; как организм узнает чужеродного пришельца, как он отличает чужое от своего. Не объясняла, что происходит при развитии толерантности, когда организм перестает узнавать чужие антигены. Проблема распознавания «своего» и «чужого» — вот центральная проблема иммунологии, и она-то как раз осталась в тени. Ни одна теория не пыталась объяснить, каким образом иммунологическая армия распознает чужеродные клетки, ткани или белки. Его теория тоже не отвечала на этот вопрос.

Решение выступить против собственной теории возникло давно. Но нельзя просто выступить против. Надо работать, надо найти и выдвинуть что-то новое, более совершенное. Теперь это уже можно сделать. Гипотеза механизма распознавания «своего» и «чужого» построена. Все прочие стороны иммунитета объясняются при этом еще лучше, чем прежде.

Через две недели Бернет вылетит в Лондон. На суд мировой науки будет предложена принципиально новая теория иммунитета. История мировой науки получит еще один образец мужества объективности.

Бернет не только опровергнет свою старую теорию, но и покажет наиболее уязвимые места своей новой теории и пути ее экспериментальной проверки или опровержения. И даже если теория окажется неправильной, она заставит ученых проводить новые исследования. Важно, чтобы она вынудила ученых поставить такие эксперименты, которые могут опровергнуть ее, если она не права.

Какие кардинальные достижения биологии сделали уязвимой предыдущую теорию? Чего нельзя не учитывать при создании новой? Прежде всего того, что поток информации в любой клетке идет от гена к белку. Иначе говоря, материальным носителем информации, то есть «планов», по которым клетка живет и строит свои белки, являются гены в ядре клетки. Химическая структура гена — дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Она служит матрицей, по которой с великой точностью строится специфическая для данного гена рибонуклеи-

новая кислота (РНК). По рибонуклеиновым матрицам строятся специфические белки. Вот весь путь: ДНК — РНК — белок.

Современная генетика и биохимия доказали, что строение белка определяется строением РНК, а оно, в свою очередь, определяется специфической структурой соответствующего участка ДНК. Чтобы клетка начала синтезировать новый белок, есть только один путь — изменить структуру ДНК. И это действительно случается. Именно случается, поскольку изменения ДНК случайны и, как правило, не соответствуют воздействующим в этот момент влияниям внешней среды.

Это не значит, что изменения в ДНК нельзя вызвать внешними влияниями. Можно, но не адекватно им. Под влиянием одного и того же воздействия могут возникать самые разнообразные изменения в ДНК (мутации), и, наоборот, под влиянием различных воздействий могут возникнуть одинаковые мутации.

А между тем чужеродный антиген заставляет клетки вырабатывать белки-антитела соответственно своему влиянию. Антитело — это молекула специализированного белка иммуноглобулина, адекватного антигену. Раньше считали, что антиген, проникая в клетку, сам становится матрицей для синтеза иммуноглобулинов. Генетика и биохимия доказали, что этого не может быть. Белок подчиняется только одной матрице — своей РНК. Возникла мысль, что антиген изменяет РНК. Тоже нет, она подчиняется только одной матрице — своей ДНК. А на ДНК чужеродный белок-антиген направленно повлиять не может. Это закон.

Новая теория не должна противоречить истинам современной генетики. Новая теория Бернета заимствует основную идею из учения об эволюции, учения о развитии и совершенствовании жизни на Земле.

Эволюционное учение объясняет совершенствование форм живых организмов постоянно идущим естественным отбором, селекцией. Внешние условия жизни из десятков и сотен тысяч различных особей отбирают наиболее приспособленных. Наиболее пригнанные организмы, естественно, обладают преимуществами, большими шансами выжить, оставить потомство.

Но откуда берутся эти тысячи различающихся особей, из которых идет отбор? Кто или что служит поставщиком форм для селекции? Таким поставщиком

являются мутации. Случайные разнонаправленные изменения генов, о которых уже говорилось.

Мутации происходят как будто бы не часто, в среднем одна мутация на миллион особей. Но генов очень много. В каждом организме содержится по меньшей мере несколько миллионов генов, контролирующих несколько миллионов соответствующих им признаков. В итоге получается, что в любом достаточно большом сообществе организмов одного вида, или, как говорят, в любой популяции, всегда есть разные варианты организмов, различающихся по тем или иным признакам.

Раз возникнув, мутации передаются из поколения в поколение, так что в итоге в каждой популяции накапливается огромное количество различных вариантов мутировавших генов и соответственно различные варианты контролируемых данными генами признаков.

В каждой популяции любых организмов накапливаются тысячи так или иначе различающихся между собой особей, форм для селекции.

Представьте себе луг. На нем растут сотни тысяч цветов. Мутации привели к тому, что форма чашечек у разных цветов различна. Обозначим условно главенствующие формы как А, Б, В, Г.

Над лугом постоянно летают насекомые, очень мелкие мушки, которые могут залезть в любую чашечку и на своих крыльях перенести пыльцу в любой другой цветок. Опыление происходит у всех, и каждый цветок имеет равные шансы оставить семена, оставить потомство. Так происходит из года в год. На лугу цветут все цветы — А, Б, В, Г.

Теперь представьте себе, что наш луг заселили и заняли преимущественное положение другие насекомые, гораздо более крупные. Настолько крупные, что они могут забраться за нектаром только в чашечку формы Б. Цветок с такой чашечкой сразу получает преимущества перед другими. Теперь опыляются главным образом цветки Б, они чаще, чем все другие, оставляют потомство. Работает селекция. Через пару-тройку поколений большинство цветов на нашем гипотетическом лугу будет иметь чашечки формы Б.

То, что я рассказал, конечно, весьма упрощенная схема. Но без этого было бы трудно объяснить теорию Бернета.

Иммуноглобулины вырабатываются клетками лим-

фоидной ткани. Их очень много. Популяция (то есть все количество, весь народ) лимфоидных клеток в человеческом организме измеряется числом 10^{12}. Это не миллионы и даже не миллиарды. Это сотни миллиардов! Представляете, какое количество мутантных, различающихся между собой вариантов клеток среди такой большой популяции.

Различаются и формулы молекул иммуноглобулинов, синтезируемых разными клетками. И даже если мутировавший ген встречается только один на миллион, то и тогда в популяции из 10^{12} лимфоидных клеток должно быть 10^6, то есть миллион клеток, отличающихся друг от друга формой вырабатываемых молекул иммуноглобулина. Среди миллиона вариантов молекул иммуноглобулинов есть самые разнообразные. И какой бы антиген мы ни взяли, для него найдется подходящая, как ключ к замку, молекула. Каждая форма клеток вместе с потомками составляет семью, и называется она клоном. Таким образом, вся лимфоидная ткань состоит из клеточных клонов. Она от рождения, так сказать, неоднородна. Клонирована с самого начала.

Давайте снова вспомним наш луг. Только на нем теперь не цветы. Луг — это популяция лимфоидных клеток. Вместо цветов — клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. Различаются они не по форме чашечек, а по форме вырабатываемых глобулинов. Обозначим их теми же буквами: А, Б. В, Г.

Предположим, в организм проник антиген б. Ему нет необходимости вмешиваться в неприкосновенный для клетки поток генетической информации ДНК — РНК — белок. Молекулы антигена б циркулируют по организму и встречаются с клетками, которые по своей генетической природе вырабатывают адекватные данному антигену иммуноглобулины. Антиген б соединяется с такой клеткой и становится для нее раздражителем. Вследствие этого она начинает ускоренно размножаться, чтобы вырабатывать много соответствующих этому антигену глобулинов-антител, которые в дальнейшем соединяются и нейтрализуют его.

При каждом делении из исходной клетки возникают две, из этих двух — еще по две и т. д. Клеток клона Б становится много. И если тот же антиген попадает повторно, антитела вырабатываются быстрее и в большем количестве, чем в первый раз.

Таким образом, антиген явился фактором отбора, фактором селекции данного клона клеток. Вот почему теория Бернета получила название клонально-селекционной теории иммунитета или теории селекции клонов.

В соответствии с этой теорией иммунная система распознает чужие клетки и белки потому, что она содержит лимфоидные клоны против любых чужеродных пришельцев. Клонов против собственных клеток и белков нет. Они не могут накопиться, потому что возникновение и накопление клонов происходят в эмбриональный период развития, когда лимфоидная система еще слаба.

Как только вследствие мутации появляется клетка, способная в будущем реагировать против нормальных антигенов «своего» тела, она, так сказать, идет на сближение и пытается начать бой. Но... мала еще, не созрела, не может ответить размножением и гибнет: клон не накапливается. Родившийся организм, таким образом, лишен клонов клеток против собственных антигенов. Следовательно, дело не в том, что лимфоидная ткань каким-то образом умеет распознавать «свое», а в ней просто нет клеток, которые могли бы вырабатывать антитела против собственных антигенов тела.

Некоторые считают, что они есть, но молчат. Молчат потому, что тимус, центральный орган иммунитета, вырабатывает специальные клетки, запрещающие всем лимфоцитам работать против «своего». Эти лимфоциты получили название Т-супрессоры, то есть тимические подавители.

Теория Бернета родила тысячи экспериментов и идей по проверке, подтверждению и опровержению. Эти работы вскрыли новые важные факты и закономерности в иммунологии. Теория совершенствовалась и совершенствуется. Идея клонированности подтвердилась полностью, механизмы работы клеток уточняются. Изучается, какие болезненные расстройства приводят к появлению и накоплению «запрещенных» клонов, агрессивных против нормальных клеток тела. Появляются данные, свидетельствующие в пользу того, что аутоиммунные болезни развиваются не вследствие появления запрещенных клонов, а вследствие исчезновения клонов-супрессоров.

Бернет, критически анализируя слабые стороны теории, всегда подчеркивает, что положительный эффект теории еще и в том, чтобы вызвать поток исследова-

ний, подтверждающих или опровергающих ее. Рассуждениям Бернета созвучны слова известного биолога Джона Лилли:

«Если же окажется, что я кругом не прав, я буду утешаться сознанием, что в истинно научных исследованиях ни один опыт нельзя считать напрасным: даже при экспериментальном опровержении какой-либо теории выявляются новые и ценные данные».

— Откуда берутся иммунологи? Какие вузы их готовят?

— Ответить на этот вопрос не просто, потому что специальность «иммунология» не значится в перечне дисциплин, которые преподают в учебных заведениях, будь то университеты, медицинские институты или что-либо другое.

— Следовательно, институтов, в которых готовят иммунологов, и кафедр иммунологии не существует?

— Существует! Есть такой институт и есть такая кафедра.

Случилось так, что тринадцать лет назад в сентябре 1963 года в издательство «Медицина» было послано письмо с предложением подготовить учебник или учебное пособие по иммунологии. 10 ноября пришел ответ: «Государственное издательство медицинской литературы сообщает, что Ваше предложение об издании пособия для студентов не может быть принято, так как в списке вузовских дисциплин, утвержденных Минздравом СССР, нет дисциплины «Иммунология».

Откуда же взялись иммунологи, если их нигде не готовят? А ведь их не так мало. В 1971 году возникло Международное общество иммунологов. К моменту открытия Второго международного конгресса иммунологов, который состоялся в июле 1974 года в английском городе Брайтоне, в этом обществе уже было 8634 человека. Даже в таких небольших странах, как Польша или Голландия, иммунологические общества объединяли 317 и 365 ученых. В Японии было 1240 членов иммунологического общества, в Англии — 1591, в США — 1662.

В прежние годы, когда иммунология еще не стала новой и занималась в основном проблемами предупреждения заразных болезней с помощью вакцин, она

целиком находилась во власти микробиологии. Ее проблемы были как бы привязаны к микробам — возбудителям инфекционных болезней. И хотя иммунная система принадлежит не микробу, а организму, в который тот внедряется, на нее тоже смотрели сквозь «призму, выточенную из микробов». Проблемами неинфекционной иммунологии мало кто занимался. Но все-таки занимались. И большинство современных иммунологов вышли из микробиологии. Есть выходцы и из биохимии, физиологии, хирургии.

Путь из микробиологии наиболее естествен. В науч-

ной судьбе исследователя как бы повторяется в сжатом виде история иммунологии. Микробиологические проблемы той или иной инфекционной болезни порождают проблемы иммунизации против нее. Работа в этом направлении ставит более общие вопросы по изучению иммунной системы. Если они становятся главными для ученого, то... «конь ускакал и уздечку унес». Исследователь фактически перестал быть микробиологом.

Будет ли он хорошим иммунологом, неясно. Для этого ему придется не только много работать в новой для него области, но и познать ее. Познать самостоятельно, без университетов. Познать с помощью научных журналов, книг, библиотек, конференций и общения с хорошими иммунологами.

Путь из биохимии лежит обычно через увлечение проблемами строения молекул, участвующих в иммунных реакциях, закономерностями их синтеза и взаимодействия. Это действительно увлекательная задача: выяснить, каков химический язык машины узнавания чужеродных субстанций. А ведь иммунная система организма должна не только распознать чужеродного пришельца, но создать оружие для его уничтожения и совершить выстрелы. Выстрелы фантастической точности, чтобы в клеточной сутолоке не задеть своих.

Выход физиологов на иммунологические тропы чаще всего лежит через джунгли эндокринной системы, то есть системы органов, вырабатывающих гормоны — регуляторы жизнедеятельности организма. Маленькая железа в основании черепа — гипофиз — продуцирует гормоны роста. Щитовидная железа, расположенная на шее впереди гортани, выделяет гормон, регулирующий интенсивность обмена веществ. Над самыми почками расположены маленькие органы, так и называемые надпочечниками, которые вырабатывают целую серию гормонов, прямо влияющих на лимфоидную ткань, то есть на иммунную систему.

Увлечется физиолог гормональной регуляцией деятельности иммунной системы и нырнет с головой в иммунологию. Трудно ориентироваться в новой области. Да и друзья косятся: изменил-де физиологии, увлекся какой-то новой дисциплиной, погнался за модой. Но иммунология захватывает. Захватывает навсегда!

Десятки лет ни одно учебное заведение не выпускало иммунологов, а их становилось все больше и больше. Ни в одном университете, ни в одном медицинском, ветеринарном или сельскохозяйственном институте не было кафедр иммунологии. А наука об иммунитете разрасталась.

Так было до 1965 года. Не только в нашей стране, но и во всем мире. Иммунологи вырастали отовсюду. Крупнейшие иммунологи современности, о которых рассказывалось в книге, по-разному пришли в иммунологию. Фрэнк Бернет в прошлом микробиолог-вирусолог, Питер Медавар — зоолог, Родней Портер — биохимик.

С 1965 года ситуация стала меняться. В некоторых медицинских колледжах Англии, Франции, Америки начали преподавать новый предмет. Стали готовить

иммунологов. В Советском Союзе в том же году был организован в Академгородке первый в нашей стране самостоятельный курс неинфекционной иммунологии для студентов четвертого курса медико-биологического факультета Новосибирского университета. Через год эти студенты окончили университет. Один из них, Евгений Грунтенко, теперь уже сам ведет этот курс. Преподавание иммунологии продолжается. Правда, это только лекционный курс.

В 1966 году специальный комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения утвердил документ о преподавании иммунологии в медицинских вузах. В последующие два года этот документ был переведен на все официальные языки ООН.

В 1970 году самостоятельный курс иммунологии возник на медико-биологическом факультете Второго московского медицинского института. Через год начались практические занятия. Студенты теперь не только слушают современную иммунологию, но и проходят практикум. Появляются первые дипломники. С 1974 года этот курс преобразовался в кафедру иммунологии.

Современная иммунология разрастается. Все новые силы вливаются в нее. Все новые сферы науки и практики становятся заинтересованными в развитии иммунологии. Эта наука, оказалось, хранит тайны многих болезней, включая опухолевые заболевания. Не случайно в директивах XXV съезда КПСС «Основные направления развития народного хозяйства СССР на 1976—1980 годы» в разделе «Развитие науки» записано: «Усилить исследования в области молекулярной биологии, физиолого-биохимических и иммунологических основ жизнедеятельности человеческого организма...»

СОДЕРЖАНИЕ

Петров Р. В.

П30 Беседы о новой иммунологии. М., «Молодая гвардия», 1976.

224 с. с ил. (Эврика.)

На обороте тит. л. худ. К. Мошкин.

Классическая иммунология изучала механизмы невосприимчивости к микробам и создавала вакцины против инфекционных болезней.

Новая иммунология занялась проблемой несовместимости тканей при пересадках органов и добилась на этом пути огромных успехов. Эта наука нашла способы лечения ревматизма, волчанки, малокровия, открыла тайну астмы и других аллергий, нашла методы предотвращения нередко встречающихся случаев несовместимости матери и плода.

Обо всем этом и о людях, создавших практически новую отрасль биологии и медицины, и рассказывает член-корреспондент Академии медицинских наук Р. В. Петров.

П $\frac{70300-194}{078(02)-76}$ 061—76

Рэм Викторович Петров

БЕСЕДЫ О НОВОЙ ИММУНОЛОГИИ

Редактор **Л. Антонюк**
Художник **К. Мошкин**
Художественный редактор **А. Косаргин**
Технический редактор **Е. Михалева**
Корректоры **Г. Трибунская, Т. Пескова**

Сдано в набор 17/II 1976 г. Подписано к печати 1/VII 1976 г. А05129. Формат 84×108 1/32. Бумага № 1. Печ. л. 7 (усл. 11,76). Уч.-изд. л. 11,8. Тираж 100 000 экз. Цена 55 коп. Т. П. 1976 г., № 61. Заказ 157.

Типография ордена Трудового Красного Знамени изд-ва ЦК ВЛКСМ «Молодая гвардия». Адрес издательства и типографии: 103030, Москва, К-30, Сущевская, 21.

МОЛОДАЯ ГВАРДИЯ
Эврика
МОСКВА, 1976

РЭМ ВИКТОРОВИЧ ПЕТРОВ

Член-корреспондент Академии медицинских наук СССР Рэм Викторович Петров известен у нас в стране и за рубежом как иммунолог и иммуногенетик. Более 150 его научных работ посвящены этим актуальным в наши дни разделам медицинской биологии.

Рэм Викторович — страстный пропагандист иммунологии. В 1965 году в Новосибирском университете им был организован первый в стране курс иммунологии для студентов медико-биологического факультета. С 1970 года подобный курс был введен во Втором московском медицинском институте, а в 1975 году в этом институте возникла первая в нашей стране кафедра иммунологии, которой заведует Рэм Викторович.

Широкому кругу читателей Рэм Викторович известен как автор научно-популярных книг и очерков. Его книга «Сфинксы XX века», вышедшая в серии «Эврика» в 1967 году, была переиздана в 1971-м, а очерки об иммунологии неоднократно появлялись на страницах журналов.

Новая книга Рэма Викторовича Петрова — эта книга-беседа, то очень серьезная, то шутливая, то фантастическая. Но неизменно увлекательная. Как и сама иммунология, она имеет отношение к проблемам, интересующим всех: защита от инфекций и пересадка органов, врожденные уродства и старение, аллергия и рак, космос и криминалистика.